FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 N° 64

# Recherches sur l'ultrastructure de la muqueuse utérine de la Lapine

---

## THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

Jean-Marie MEYER
né à Lure (Haute-Saône), le 29 février 1940
Ancien externe des hôpitaux – Attaché de Faculté
Assistant en sciences fondamentales

Président : Monsieur Marc KLEIN, Professeur

IMPRIMERIE ALSATIA COLMAR

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 N° 64

# Recherches sur l'ultrastructure de la muqueuse utérine de la Lapine

## THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

**Jean-Marie MEYER**

né à Lure (Haute-Saône), le 29 février 1940

Ancien externe des hôpitaux – Attaché de Faculté

Assistant en sciences fondamentales

Président : Monsieur Marc KLEIN, Professeur

IMPRIMERIE ALSATIA COLMAR

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

| | | |
|---|---|---|
| Doyen | MM. | CLAVERT J. |
| Doyens honoraires | | CALLOT J. |
| | | FONTAINE R. |
| Assesseur | | CALLOT J. |

*Professeurs titulaires*

| | | |
|---|---|---|
| Histologie | MM. | ARON C. |
| Clinique Dermatologique | | BASSET A. |
| Chirurgie Infantile | | BUCK P. |
| Parasitologie | | CALLOT J. |
| Physique Biologique | | CHAMBRON J. |
| Médecine Légale et Sociale | | CHAUMONT A |
| Embryologie | | CLAVERT J. |
| Clinique Chirurgicale A | | FONTAINE R. |
| Clinique Gynécologique | | GANDAR R. |
| Clinique Oto-Rhino-Laryngologique | | GREINER G. |
| Electro-Radiologie | | GROS C. |
| Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales | | JUNG A. |
| Clinique Psychiatrique | | KAMMERER T. |
| Physiologie | | KAYSER Ch. |
| Biologie Médicale | | KLEIN M. |
| Anatomie Normale | | KORITKE J.-G. |
| Anatomie Pathologique | | LE GAL Y. |
| Chimie Biologique | | MANDEL P. |
| Physiologie Appliquée | | METZ B. |
| Thérapeutique | | METZGER H. |
| Chaire de Bactériologie, Virologie, Immunologie Générale | | MINCK R. |
| Clinique Ophtalmologique | | NORDMANN J. |
| Pneumo-Phtisiologie | | OUDET P. |
| Pédiatrie et Puériculture | | SACREZ R. |
| Clinique Médicale B | | STAHL J. |
| Pathologie Expérimentale | | STEPHAN F. |
| Clinique Neurologique | | THIEBAUT F. |
| Stomatologie | | VEDRINE J. |

| | |
|---|---|
| Hématologie | Waitz R. |
| Clinique Médicale A | Warter J. |
| Clinique Chirurgicale B | Weiss A. |
| Hydrologie | N... |
| Hygiène | N... |
| Pharmacologie et Médecine Expérimentale | N... |

*Professeurs à titre personnel*

| | |
|---|---|
| Clinique Ophtalmologique | MM. Bronner A. |
| Histologie | Marescaux J. |
| Physiologie | Marx Ch. |
| Hématologie | Mayer G. |
| Clinique Neurologique | Rohmer Fr. |
| Pathologie Chirurgicale | Seror J. |
| Anatomie | Winckler G. |

*Professeurs sans chaire*

| | |
|---|---|
| Anatomie Pathologique | MM. Batzenschlager A |
| Pneumo-Phtisiologie | Burghard G. |
| Clinique Médicale B | Dorner M. |
| Biologie Médicale | Karli P. |
| Clinique Médicale A | Mantz J.-M. |
| Gynécologie et Obstétrique | Muller P. |
| Clinique Chirurgicale B | Witz J.-P. |

*Maîtres de conférences agrégés*

| | |
|---|---|
| Clinique Chirurgicale B | MM. Adloff M. |
| Anatomie | Aprosio N. |
| Clinique Médicale A | Asch L. |
| Pharmacologie | Bloch R. |
| Clinique Médicale B | Bockel R. |
| Clinique Chirurgicale A | Bollack Cl. |
| Clinique Opthalmologique | Brini Alfr. |
| Chimie Biologique | Chambon P. |
| Clinique Psychiatrique | Ebtinger René |
| Clinique Médicale B | Fincker L. |
| Département d'Anésthésiologie | Gauthier-Lafaye P. |
| Clinique Chirurgicale B | Grenier J. |
| Pathologie Expérimentale | Heran J. |
| Clinique Neurologique | Isch Fr. |
| Clinique Psychiatrique | Israel L. |
| Clinique Médicale B | Jahn H. |

| | | |
|---|---|---|
| Pédiatrie et Puériculture | | Juif J. |
| Electro-Radiologie | | Keiling R. |
| Gynécologie et Obstétrique (Maternité) | | Keller B. |
| Electro-Radiologie (Clinique Médicale A) | | Kempf Fr. |
| Pathologie Chirurgicale (Hôpital Stéphanie) | | Kempf Y. |
| Clinique Chirurgicale A | | Kieny R. |
| Parasitologie | | Kremer M. |
| Clinique Chirurgicale A | | Lang G. |
| Bactériologie | | Lavillaureix J. |
| Pédiatrie et Puériculture | | Levy J.-M. |
| Clinique Dermatologique | | Maleville J. |
| Hématologie | Mme | Mayer S. |
| Anatomie Pathologique | | Philippe E |
| Pneumo-Phtisiologie | | Roegel E. |
| Clinique Médicale A | | Sacrez A. |
| Physiologie | | Schaff G. |
| Pédiatrie et Puériculture | | Schneegans E. |
| Clinique Chirurgicale B | | Schvingt Eug. |
| Pharmacologie | | Schwartz J. |
| Clinique Chirurgicale A | | Sibilly A. |
| Physique Biologique | | Vergnes René |
| Chimie Biologique | | Vincendon G. |
| Electro-Radiologie (Clinique Neurologique) | | Wackenheim A. |
| Electro-Radiologie | | Walter J.-P. |
| Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A) | | Warter P. |
| Clinique Médicale A | | Weill J.-P. |
| Pédiatrie et Puériculture | | Willard D. |

*Professeurs associés*

| | | |
|---|---|---|
| Hématologie | MM. | Jurkowic V. |
| Clinique Neurologique | | Philippides D. |

*Agrégés*

| | | |
|---|---|---|
| Stomatologie | MM. | Champy M. |
| Stomatologie | | Frank R. |
| O.R.L. | | Klotz G. |
| Médecine Légale | | Marcoux Fr. |
| Médecine Légale | | Mehl J. |

*Agrégés libres*

| | |
|---|---|
| MM. Beyer P. | MM. Kuhlmann D. |
| Forster E. | Kuntzmann J. |
| Hollender L. | Muller J.-N. |
| | Voegtlin R. |

*Directeur de l'Institut Dentaire*

M. le Professeur VEDRINE J.

*Chargés d'un cours d'Enseignement complémentaire*

MM. MATHIS
MOISE
MM. SINGER
TISSIER

*Secrétaire principal de la Faculté de Médecine*

M. KIEHL G.

*Professeurs honoraires*

MM. ARON M.
BURGER P.
BENOIT J.
ROEDERER J.
MM. ROHMER P.
SCHMID F.
THIODET J.
VINTEMBERGER P.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs Auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver

# SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

*A mes parents*

*En témoignage de ma profonde affection.*

*A ma femme*

*Avec toute ma tendresse.*

*A mes Maîtres*

*En hommage respectueux et reconnaissant.*

## INTRODUCTION - POSITION DU PROBLÈME

Une notion importante et actuellement bien établie dans le domaine de l'endocrinologie consiste dans la définition d'effecteurs ou d'organes réactionnels réagissant spécifiquement à une hormone donnée.

Bouin et Ancel (1910) ont eu le mérite d'avoir décrit les premiers, et de façon magistrale, les effets physiologiques du corps jaune sur la muqueuse utérine et la glande mammaire, chez la Lapine.

Dans cette espèce, la muqueuse utérine constitue un organe réactionnel dont les modifications histologiques et cytologiques reflètent fidèlement le conditionnement hormonal du tractus génital femelle. L'épithélium en particulier présente dans les conditions physiologiques des images qui répondent de façon précise à la chronologie du cycle ovarien, stade folliculaire et stade lutéinique, ce dernier réglant la pseudogrossesse et la gestation.

De nombreux problèmes de cytophysiologie restent en suspens en dépit des travaux méticuleux des histophysiologistes travaillant dans le domaine de la reproduction. Pourtant, cette bordure épithéliale est d'une importance primordiale pour une des phases essentielles de la perpétuation de l'espèce chez les mammifères. Les pionniers, Bouin et Ancel (1910, 1924), avaient déjà admirablement défini les régulations de ce processus, mais les techniques alors en vigueur ne leur avaient pas permis, à eux-mêmes ainsi qu'à leurs élèves, de préciser certaines séquences essentielles dans la cinétique des noyaux au cours de l'évolution cytologique de l'épithélium utérin, elle-même en rapport avec les sécrétions ovariennes.

Nous avons pensé qu'il était opportun de mettre en œuvre les ressources de la microscopie électronique tout en comparant les images observées, avec les stades classiques fournis par la microscopie optique. C'est là le but de notre travail dont nous n'apportons ici que les premières données concrètes.

## APERÇU HISTORIQUE

L'étude de la physiologie de la reproduction chez la femelle des mammifères prend une orientation nouvelle, à la fin du siècle dernier lorsque la nature glandulaire du corps jaune est affirmée par Prenant (1898) qui attribue à cet organe les caractères d'une glande à sécré-

tion interne. Jusque là, on admettait en effet qu'il s'agissait d'un tissu cicatriciel se formant à la suite de la rupture folliculaire. Sur le rôle physiologique du corps jaune, Prenant émet un certain nombre d'hypothèses. « Le corps jaune déverse dans le torrent circulatoire une ou plusieurs substances dont la nature chimique reste à déterminer. Il exerce peut-être une fonction antitoxique. Il intervient certainement au cours de la gestation, car en inhibant l'ovulation, il protège l'embryon puisque l'ovulation amènerait l'avortement. »

Trois années plus tard, Fraenkel et Cohn (1901) paraissant ignorer l'article de Prenant, publient le résultat de leurs recherches dans un travail intitulé : « Recherches expérimentales concernant l'influence du corps jaune sur l'insertion de l'œuf », cherchant à vérifier expérimentalement les conceptions de leur maître Born, sur la nature et la signification du corps jaune.

Des lapines sont castrées 6 jours après la fécondation. Aucun des animaux n'est gravide à l'autopsie pratiquée 15 jours après l'intervention. Mieux, ils enlèvent un seul ovaire à 9 animaux gravides. Tous sont gestants sauf trois. L'ovaire laissé en place chez ces 3 animaux ne contient pas de corps jaune, celui qui avait été enlevé en contenait un certain nombre. Enfin, pour donner la preuve directe de l'action du corps jaune sur l'insertion de l'œuf, ils détruisent isolément les corps jaunes, à l'aide d'un galvanocautère. Aucun des animaux opérés n'est gestant. Ils arrivent donc à la conclusion suivante : « il est démontré de façon certaine que seul le tissu lutéinique de l'ovaire possède la fonction de provoquer l'insertion des œufs dans la matrice. Lorsqu'on détruit isolément tous les corps jaunes et que le reste de l'ovaire subsiste, les œufs fécondés ne peuvent se nider dans l'utérus ».

Quelques années plus tard, Bouin et Ancel (1909, 1910) donnent une réponse précise au problème de l'influence du corps jaune sur l'utérus, en introduisant une expérimentation rigoureuse associée à l'observation microscopique. Des lapines en rut sont couvertes par des mâles dont les canaux déférents ont été préalablement ligaturés. Il ne peut y avoir de fécondation bien que la rupture folliculaire se produise néanmoins, comme dans le rapprochement sexuel fécondant. L'œuf dégénère, il ne se produit ni embryon, ni placenta. Le corps jaune qui se développe exerce son action, à l'exclusion de tous les autres facteurs de la grossesse. Les deux auteurs étudient, jour après jour, l'évolution de la muqueuse utérine après le coït infécond, et réalisent d'emblée une description parfaite, dont voici les données essentielles : épaississement de la muqueuse et prolifération cellulaire de type mitotique au cours des 5 premiers jours de la pseudogestation; multiplication des invaginations glanduliformes qui pénètrent profondément dans le chorion et le découpent en une véritable dentelle (aspect décrit à présent sous le terme de « dentelle endométrale de Bouin et Ancel »); disparition des mitoses à partir du 7$^{e}$ jour et prolifération de l'épithélium superficiel selon un processus amitotique; formation d'un symplasme multinucléé; puis effondrement des structures édifiées, à partir du 16$^{e}$ jour, à la suite

de phénomènes nécrobiotiques variés et retour progressif à une morphologie de repos.

Des Cilleuls, en 1914, dans un travail intitulé : « Recherches sur la signification physiologique de l'amitose », essaye de dégager le rôle éventuel de ce mode de division cellulaire dans la genèse du symplasme utérin. Il oppose aux auteurs qui considèrent l'amitose comme « un stigmate de dégénérescence cellulaire », les travaux de Gerasimoff (1892), Pfeffer, Haecker, Balbiani et Henneguy (1896), lesquels ont obtenu expérimentalement une succession mitose-amitose-mitose dans divers tissus. Balbiani et Henneguy déclarent en substance : « à côté de l'amitose qui s'observe dans un grand nombre de cellules âgées et qui aboutit généralement à une fragmentation du noyau, il faut admettre une amitose proliféatrice physiologique, plus rapide que la mitose et qui paraît suppléer celle-ci, quand les phénomènes compliqués de la caryocinèse n'ont pas le temps de se produire ».

Puis reprenant l'étude de l'involution du symplasme utérin, Des Cilleuls (1914) aboutit aux conclusions suivantes : dégénérescence du plus grand nombre de noyaux formés par amitose; nécrobiose d'une grande partie du cytoplasme syncytial; phagocytose des parties cytoplasmiques dégénérées; retour progressif de l'épithélium à la structure qu'il possède pendant le repos sexuel. Les noyaux ayant échappé à la dégénérescence se disposent régulièrement à la surface du chorion et des membranes cellulaires réapparaissent dans le cytoplasme indivis y découpant, pour ainsi dire, les hautes cellules cylindriques caractéristiques de l'épithélium utérin normal.

Parallèlement, L. Loeb (1908) prouve le rôle du corps jaune dans les modifications prégravidiques de la muqueuse utérine, en obtenant expérimentalement chez le cobaye un changement de structure particulier du chorion, provoqué par une blessure de l'endomètre ou l'introduction d'un corps étranger dans la lumière utérine. Cette modification, qu'il désigne sous le nom de déciduome, ne peut être obtenue qu'en présence d'un corps jaune fonctionnel. Elle peut être réalisée dans les mêmes conditions chez la lapine et a été étudiée dans cette espèce par Courrier et son école (cf. Courrier, 1945).

Un pas considérable est franchi par Corner et W. Allen (1929) qui, injectant de l'extrait de corps jaune à des lapines castrées, 20 heures après l'accouplement, retrouvent cinq jours plus tard, au niveau de l'endomètre, les modifications préparatoires à la nidation de l'œuf. Ils désignent l'aspect observé sous le terme de « structure progestative » et la substance active qui en est responsable reçoit le nom de « progestine ». Par ailleurs, des lapines castrées, 20 heures après un coït fécondant, reçoivent des injections de progestine journalières. L'insertion des œufs a lieu et la grossesse se déroule normalement. Ces auteurs démontrent ainsi que la sécrétion interne du corps jaune a pour fonction de préparer la muqueuse utérine à la nidation de l'œuf, de permettre l'insertion de ce dernier et d'assurer le maintien de la grossesse. A partir de ce moment, la dentelle endométrale de Bouin et Ancel

servira de test biologique de l'hormone lutéinique codifié en 1934 par Mac Phail.

Klein (1933, 1934) reprend l'étude des fonctions du corps jaune chez la lapine. En ce qui concerne la pseudogrossesse, il essaye de préciser les observations de Des Cilleuls. Il opère des destructions de corps jaunes au décours de la pseudogrossesse, mais les images d'involution observées à la suite de cette intervention n'apportent pas la solution concernant le sort du syncytium. Au cours de la 2e moitié de la grossesse, il montre « que la destruction des corps jaunes au cours de la 3e décade de la gestation amène inéluctablement l'interruption de cette dernière et entraîne la chute prématurée des structures épithéliales typiques de cette période de la gravidité » ... et que « l'activité fonctionnelle du corps jaune pendant la seconde moitié de la grossesse est conditionnée à son tour par un facteur émané du complexe placenta – parois utérines, sans pouvoir dire quelle part revient à chacune de ces fonctions » ... Ainsi se trouve posé le problème des relations utéro-ovariennes, sur lequel nous reviendrons dans nos conclusions.

L'ensemble de ces travaux illustre bien le rôle fondamental des structures épithéliales édifiées au début de la gestation qui, alors que l'œuf chemine dans les trompes, préparent son insertion, condition indispensable à son développement; cette bordure épithéliale aura une évolution particulière pendant la gravidité, dont l'étude est en dehors des limites de notre travail.

De nombreux problèmes cytologiques concernant l'évolution de cet épithélium au cours de la gestation demeurent en suspens. Des cellules épithéliales qui primitivement se multiplient par division indirecte, sont-elles le siège de divisions amitotiques à un moment donné de leur évolution ? Peuvent-elles à nouveau se diviser selon un processus mitotique ? Comment un épithélium qui se transforme progressivement en symplasme multinucléé reprend-il la structure qui était antérieurement la sienne ? Autant de questions d'un intérêt biologique général auxquelles nous nous sommes intéressé, dans l'espoir de saisir dans son intimité l'édification et le rôle physiologique de cette structure fondamentale, le nid utérin.

Nous nous sommes limité en premier lieu à la pseudogestation afin d'observer la muqueuse utérine dans son développement sous l'action du corps jaune, indépendamment des autres facteurs de la grossesse, et en particulier de l'œuf.

Nous espérons poursuivre ces recherches ultérieurement en examinant d'une part, le rôle joué par l'œuf et son insertion sur la muqueuse utérine et d'autre part, l'influence de conditions hormonales artificiellement induites au niveau du tractus génital.

## RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE GÉNITALE DE LA LAPINE

Afin de fixer le sens d'un certain nombre de termes classiques que nous employons, nous pensons bien faire en rappelant brièvement les caractères essentiels de la physiologie génitale de l'espèce sur laquelle nous avons travaillé : on en trouvera les compléments dans les traités classiques (Bouin 1932, Courrier 1945, Hammond et Marshall 1925, Klein et Mayer 1963, 1969).

Dans les conditions habituelles et physiologiques, lorsque les follicules sont mûrs, la femelle est en rut (œstrus) et accepte le mâle. La lapine est un mammifère à ovulation provoquée et la rupture folliculaire n'a lieu qu'après le rapprochement sexuel. Deux éventualités peuvent se présenter :

1) – Dans les conditions expérimentales, la lapine a été couverte par un mâle rendu stérile par ligature des canaux déférents, selon la technique expérimentale proposée par Bouin et Ancel. *Le coït n'est pas suivi de fécondation.* Une pseudogrossesse se trouve réalisée (« pseudopregnancy » d'après Marshall). Les corps jaunes qui se développent sont actifs pendant une quinzaine de jours, provoquent la réponse des organes réactionnels, puis involuent. La pseudogrossesse se termine. De nouveaux follicules mûrissent, une nouvelle phase folliculaire apparaît, déterminant le rut. La pseudogrossesse se développe, lorsque, pour une raison ou une autre, la fécondation n'a pas lieu, après rapprochement avec un mâle fécond.

2) – La lapine a accepté un mâle fécond, *l'insémination a lieu, il y a grossesse.* Les corps jaunes qui en résultent sont actifs pendant toute la durée de la gestation qui s'étend sur une trentaine de jours. Pour les régulations physiologiques de la pseudogrossesse et de la gestation, consulter Klein et Mayer 1963, 1969, Marshall 1966.

L'utérus de la lapine se compose de deux cornes, d'une dizaine de centimètres de longueur. Il est rattaché à la paroi abdominale postérieure par un large méso. Sa position permet un abord facile par laparotomie médiane antérieure.

Une coupe transversale aux techniques habituelles donne l'anatomie microscopique des trois tuniques : la séreuse, la musculeuse, la muqueuse. Celle-ci se soulève en bourrelets longitudinaux, le bourrelet mésométral étant généralement le plus élevé. Avec les techniques de la cytologie classique, l'épithélium apparaît cylindrique simple, composé de deux catégories de cellules, les unes cubiques à noyau rond, présentant à certains stades une ciliature supportée par des corpuscules basaux, les autres cylindriques allongées, à noyau fusiforme. Il s'infléchit par endroits à l'intérieur du chorion, formant des invaginations glanduli-

formes dont le nombre et la longueur augmentent au moment du rut. Nous aurons à analyser certaines particularités de cet épithélium sous l'action de l'hormone lutéinique lorsque nous aborderons le problème de la succession des mitoses et des amitoses. Le chorion est constitué d'un tissu conjonctif lâche, généralement peu riche en éléments cellulaires. Il est curieux de noter qu'on n'observe ni filets nerveux, ni ganglions, aussi bien dans le chorion de la muqueuse qu'entre les couches de la musculeuse.

## TECHNIQUES

Nous avons utilisé pour nos expériences des lapines adultes pesant 2,5 kg en moyenne. Les prélèvements de corne utérine ont été effectués en pratiquant une laparotomie médiane antérieure.

Nous avons fait deux prélèvements distincts sur chaque animal opéré :

Un premier fragment a été immédiatement fixé au liquide de Bouin, inclus dans la paraffine, coupé et soumis à diverses colorations (hématoxyline-éosine, trichrome de Heidenhain, bleu alcian), ce qui nous a permis de vérifier l'aspect de la muqueuse utérine au microscope optique.

Les fragments d'épithélium destinés à la microscopie électronique, ont été fixés à l'acide osmique selon Palade, modifié par Caulfield (1957). Nous avons rencontré au cours de notre travail de sérieuses difficultés de fixation (cellules éclatées, aspect vide du cytoplasme), paraissant dues, non pas au pH de la solution de fixation, mais à son osmolarité. Etant donné les conditions impératives de cette fixation, nous avons été amené à introduire directement le liquide fixateur dans la lumière de la corne utérine. Dans ce cas, la fixation est immédiate et se traduit par un liséré noir, parfaitement visible sur une coupe transversale.

Nous avons effectué ainsi des prélèvements au $2^e$, $4^e$, $5^e$, $6^e$, $7^e$, $8^e$, $10^e$, $12^e$, $14^e$, $16^e$ et $18^e$ jour de la pseudogestation, ainsi que sur des animaux en rut et des castrats. Au total, 27 animaux ont été opérés. Le matériel prélevé a été inclus dans l'EPON et coupé avec un microtome (de Fernandez Moran) Leitz. Les coupes furent soumises à une double imprégnation acétate d'uranyle - citrate de plomb et examinées avec un microscope électronique OPL.

## ETUDE DESCRIPTIVE DES DIFFÉRENTS STADES A LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

*Oestrus ou rut* – Ce stade nous amène d'emblée à décrire un des aspects les plus différenciés de la cellule épithéliale. A la microscopie optique, l'épithélium est composé d'une seule couche de cellules, les unes ciliées, les autres dépourvues de cils. A la microscopie électronique, en plus de la présence ou de l'absence de garniture ciliaire, il y a de profondes différences dans l'ultrastructure protoplasmique entre les deux types de cellules.

Les cellules ciliées sont longues et étroites. Leur cytoplasme donne une impression générale d'uniformité, à faible grossissement. Les mitochondries sont petites, souvent allongées. L'appareil de Golgi, assez bien différencié, se trouve généralement situé dans la moitié supérieure de la cellule, au-dessus du noyau. Le réticulum endoplasmique est pratiquement absent. Le noyau, qui présente un ou deux nucléoles, est irrégulier, souvent échancré. Sa position à l'intérieur de la cellule peut varier, mais en règle générale, il se situe au tiers moyen. Le pôle apical de la cellule est hérissé de cils dont les dimensions moyennes sont de 0,2 μ de large sur 5 à 7 μ de long (fig. 1). Ils prennent naissance immédiatement sous la membrane cellulaire par un corpuscule basal. Le cil lui-même est composé d'une armature rigide comprenant 9 paires de tubules périphériques disposés en couronne et une paire de tubules centrale. Cette disposition commune à toutes les structures ciliaires (Fawcett, Rhodin, De Robertis) est parfaitement visible sur une coupe transversale (fig. 4). En coupe longitudinale, ces tubules se recourbent à leur extrémité apicale et semblent se continuer l'un dans l'autre (fig. 3). Leur extrémité basale apparaît régulièrement plus dense et se confond à l'intérieur du corpuscule basal. Ce dernier est difficile à décrire. Les tubules constituant l'armature ciliaire paraissent se terminer d'une façon nette et tranchée au sein d'une couronne de protoplasme de grande densité électronique, d'aspect réticulé (fig. 2). Entre les cils, on distingue de petits prolongements protoplasmiques ou microvillosités. La membrane cellulaire tapisse ces différents organelles et constitue l'ultime barrière entre milieu cellulaire et cavité utérine (fig. 5). Cependant, les microvillosités sont recouvertes de très fines arborisations de spicules assez longs aux extrémités, plus courts sur les faces latérales. Ce type d'arborisation a été observé antérieurement par Yamada (1955) sur l'épithélium de la vésicule biliaire et décrite sous les termes « antennulae microvillares » (fig. 2). Sa signification est imprécise.

Les cellules dépourvues de cils ont un aspect tout différent. Elles sont plus volumineuses, plus trapues. Celles-ci ont une ultrastructure cytoplasmique beaucoup plus diversifiée que les précédentes. Les mitochondries sont rondes, globuleuses, denses, dépourvues de crêtes. L'appareil de Golgi, nettement plus important, composé de saccules aplatis (citernes) et de vésicules, s'entoure de vacuoles arrondies de taille différente, groupées en amas. La paroi des plus petites d'entre elles est nettement individualisée. Celle-ci s'estompe et disparaît autour des vacuoles de grande taille, à contours irréguliers. Le contenu de ces vacuoles de faible densité électronique, est finement réticulé (fig. 6). Le réticulum endoplasmique est abondant. Ses parois sont tapissées de grains de Palade. Il est plus exact de parler alors d'ergastoplasme (F. Haguenau, 1964). Le noyau ovoïde présente un ou deux nucléoles. Il se situe régulièrement dans le tiers inférieur de la cellule. La moitié supérieure de l'élément cellulaire, plus large que la moitié inférieure, est bourrée de produit de sécrétion. Ce produit, de morphologie identique à celui observé autour de l'appareil de Golgi, diffuse largement au sein du cytoplasme. Par endroits, on note encore quelques résidus

de parois vacuolaires. Ces flaques de produit de sécrétion, séparées les unes des autres par des ponts de cytoplasme, dans lesquels on observe des mitochondries, donnent à l'apex cellulaire un aspect lacunaire caractéristique (fig. 1). On retrouve ici les microvillosités munies de spicules observées sur les cellules ciliées. L'ensemble des caractères ultrastructuraux précédemment décrit, permet d'affirmer la nature sécrétrice de ces éléments cellulaires.

D'une manière générale, on ne note aucune prédominance d'un type cellulaire sur l'autre, bien que cellules ciliées et cellules sécrétrices soient irrégulièrement réparties le long de l'épithélium. Souvent, plusieurs éléments de même type se succèdent, en formant de petits groupements. Nous discuterons plus loin le problème de l'unicité ou de la dualité de ces deux types cellulaires.

Les membranes cellulaires qui séparent les cellules adjacentes, sont légèrement ondulées. Elles sont réunies entre elles par de nombreux desmosomes qui s'échelonnent le long des parois latérales (fig. 1). Dans la région apicale, les membranes intercellulaires sont munies de bandelettes obturantes (« junctional complexes », Farquhar et Palade, 1963). Par endroits, on observe des dilatations de l'espace intercellulaire. La membrane basale, composée de ses deux couches, « lamina lucida » et « lamina densa », épouse fidèlement le mouvement des membranes cellulaires.

*Pseudogestation - 2e jour* – Quarante-huit heures après le coït, l'endomètre n'est le siège d'aucune transformation majeure. On note toujours les deux types cellulaires décrits en phase œstrale. Les modifications essentielles que l'on observe, concernent les cellules sécrétrices. Celles-ci sont le siège d'une hyperactivité se traduisant, comparativement au stade précédent, par une différenciation accentuée de l'ultrastructure protoplasmique : mitochondries nombreuses et globuleuses, appareil de Golgi fortement développé, ergastoplasme bien représenté, inclusions diverses, lysosomes et vacuoles de sécrétion remplissant la moitié supérieure de l'élément cellulaire. Le pôle supérieur des cellules sécrétrices fait saillie dans la lumière utérine, constituant un appendice tantôt sessile, tantôt pédiculé, recouvert de microvillosités. Ce segment anucléé isole une partie du matériel cytoplasmique, dans lequel on retrouve des vacuoles de sécrétion, des mitochondries et diverses inclusions (fig. 7). Il est probable que ce processus d'isolement prépare et constitue même la phase préliminaire d'un mécanisme d'excrétion des éléments glandulaires. Cette interprétation est d'autant plus vraisemblable que l'on observe ces mêmes fragments protoplasmiques, entièrement libérés, à l'intérieur de la cavité utérine. Ils forment alors un produit de sécrétion, de densité homogène, au sein duquel on retrouve par endroits quelques résidus structurés.

Les nombreuses images de caryocinèse relevées sur les coupes totales de corne utérine, incluse dans la paraffine, surtout après administration de colchicine (mode d'investigation dont nous parlons plus bas), sont difficiles à mettre en évidence au microscope électronique. Tous

les éléments observés, à quelques exceptions près, ne comportent qu'un seul noyau d'aspect quiescent, entouré d'une membrane visible en tous points.

Dans la région basale de l'épithélium, les éléments cellulaires voisins sont assez souvent écartés les uns des autres, par suite de l'élargissement de l'espace intercellulaire.

*Pseudogestation - 4e jour* – Au 4e jour de la pseudogestation, la distinction entre éléments sécréteurs et cellules ciliées n'est plus aussi tranchée. Si l'on retrouve toujours des cellules ciliées, celles-ci sont relativement moins nombreuses que précédemment et d'autre part, le second type cellulaire, qualifié jusqu'ici de sécréteur, perd son caractère différencié. On ne distingue plus de vacuoles de sécrétion au pôle apical des cellules.

A plusieurs reprises, nous avons observé à ce stade des cellules en division mitotique. L'aspect ultrastructural d'une mitose est peu typique, comparé aux images classiques de la microscopie optique. Il est si peu différencié que l'on passe facilement sur un champ cellulaire sans remarquer la présence d'une cellule en division. Disparition de la membrane nucléaire et uniformisation quasi totale du cytoplasme sont les deux seuls points qui permettent de distinguer une cellule en mitose des cellules environnantes. La chromatine se dispose en un réseau grossier, sans que l'on puisse véritablement individualiser de chromosomes, il n'est d'ailleurs pas possible de distinguer le stade de division auquel se situe la cellule. Robbins et Gonatas (1964) ont réalisé une étude approfondie de la division indirecte, au microscope électronique. Ces auteurs ont utilisé des cultures cellulaires en lignée continue du type Hela, dont les cellules proviennent d'un carcinome utérin. Au moyen de telles conditions expérimentales permettant la sélection des stades sur des éléments isolés, ils ont obtenu des images nettement plus précises que les nôtres, permettant de faire une comparaison chronologique avec les aspects décrits en microscopie optique.

*Pseudogestation - 5e jour* – Cinq jours après le coït, l'épithélium de la muqueuse utérine change entièrement d'allure. D'emblée, on est frappé par l'atténuation de la dualité cellulaire. On distingue difficilement les cellules ciliées des cellules sécrétrices. La garniture ciliaire disparaît presque totalement. A première vue, les éléments cellulaires ont tous sensiblement le même aspect. On s'aperçoit cependant que certains caractères morphologiques observés au stade précédent demeurent, tel l'apex cellulaire hérissé de microvillosités, spécifique aux cellules sécrétrices qui, par place, fait saillie dans la lumière utérine sous forme de bourgeon ou de massue. Mais un examen plus approfondi révèle que l'activité sécrétrice de ces éléments est à son déclin. Les vacuoles de sécrétion ont totalement disparu. L'appareil de Golgi et l'ergastoplasme apparaissent plus réduits. Seules les mitochondries sont plus florissantes, plus nombreuses et surtout plus volumineuses.

Ce sont les noyaux cellulaires qui subissent les plus grosses modi-

fications. Ils perdent leur régularité; leur forme varie d'un élément à l'autre et ils présentent chaque fois une ou plusieurs incisures profondes.

En résumé, l'ultrastructure décrite indique un stade de transition vers un remodelage de l'épithélium.

*Pseudogestation – 6e jour* – Six jours après l'accouplement, l'épithélium utérin ne subit pas de grande modification par rapport au stade précédent. Il donne une impression générale d'uniformité, bien que les éléments cellulaires pris isolément soient tous pourvus d'un cytoplasme richement organisé; ergastoplasme et granulations ribosomiques y sont particulièrement abondants. Les membranes cellulaires sont parfois rompues. Dans certains cas, l'interruption paraît tranchée, dans d'autres, les membranes séparées initialement par un espace intercellulaire net, semblent se rapprocher et se fusionner en formant un cul-de-sac( fig. 9). Si le premier aspect peut être considéré comme résultant d'une simple rupture passive, le second semblerait engendré activement par la cellule elle-même, aboutissant à une disparition partielle des membranes cellulaires entre deux éléments voisins.

Les cellules ciliées sont de plus en plus rares sur les coupes, mais il en subsiste un petit nombre et il faut à présent les rechercher avec minutie. Nous reviendrons sur ce point dans la discussion.

*Pseudogestation - 7e jour* – Sept jours après le coït, l'évolution que l'on décelait précédemment se poursuit. L'épithélium se modifie considérablement. Il augmente d'épaisseur, résultat d'un allongement important des cellules. On observe assez régulièrement la présence de flaques lipidiques intraprotoplasmiques. Les mitochondries toujours aussi nombreuses et aussi volumineuses sont refoulées aux deux pôles cellulaires en raison de la taille du noyau.

En effet, le noyau a fortement augmenté de volume. Il occupe à présent la majeure partie des éléments cellulaires; il est de forme variable, souvent allongé d'un pôle à l'autre, profondément échancré, paraissant parfois divisé en deux portions distinctes. Son aspect retient l'attention; la chromatine est ramassée en mottes le long de la membrane nucléaire, si bien que la périphérie du noyau est beaucoup plus dense que la région centrale (fig. 11). Sa forme est parfois curieuse. Ainsi, sur la figure 12, on aperçoit un noyau composé de deux lobes parfaitement isolés, réunis par un pont constitué uniquement, semble-t-il, par les deux feuillets de la membrane nucléaire juxtaposés. S'agit-il de la fin d'une amitose nucléaire, ou d'une image engendrée par le plan de coupe du microtome ?

Les contours cellulaires demeurent toujours parfaitement visibles.

Le chorion de la muqueuse mérite qu'on s'y arrête; il se compose de cellules conjonctives éparses, au sein d'une trame collagène lâche, et paraît richement vascularisé. Les capillaires se distinguent davantage par leur diamètre très important que par leur nombre. Leur paroi est constituée de cellules endothéliales très aplaties, dont le noyau,

lorsqu'il est intéressé par le plan de coupe, fait hernie dans la lumière du capillaire. Des péricytes sont accolés à la paroi endothéliale.

*Pseudogestation - 8e jour* – A partir du 8e jour, l'épithélium utérin va subir une transformation continue d'un type bien défini, dont on pouvait soupçonner les prémisses un ou deux jours auparavant.

Cette transformation porte sur les noyaux cellulaires, leur taille, leur morphologie et surtout leur nombre.

Au début de la pseudogestation, le noyau cellulaire est de taille moyenne, régulièrement rond et unique. Vers le 5e jour, il affecte une taille variable, sa forme est irrégulière d'un élément à l'autre et il présente de profondes incisures. Vers le 7e jour, il augmente fortement de taille, remplissant la majeure partie de la cellule, et semble parfois divisé en deux ou trois parties distinctes. A présent, au 8e jour, chaque cellule paraît contenir un nombre de noyaux pouvant varier de un à douze (fig. 13).

Ce phénomène, déjà décrit par Bouin et Ancel (1910), Des Cilleuls (1914) et Klein (1933 et 1934) à la microscopie optique, a été retrouvé par Larsen (1962) et par nous-même au microscope électronique (1968). Il suscite deux questions d'ordre différent et d'importance inégale. La première est une question de technique et d'observation, la seconde soulève un problème d'ordre général concernant la cinétique des noyaux.

En ce qui concerne la technique, voici nos remarques. Les images observées correspondent-elles véritablement à des éléments multinucléés ? Nous pouvons en effet nous demander si de tels aspects ne sont pas créés artificiellement par le plan de coupe à travers des noyaux aux incisures multiples. Le fait que l'on rencontre au niveau de l'épithélium utérin, et de façon simultanée, des éléments paraissant les uns mononucléés, les autres multinucléés, ne nous permet pas de conclure dans l'un ou l'autre sens, nos images ayant pour principal défaut de ne donner qu'un aspect bidimensionnel du phénomène. Toutefois, il est à noter que nous retrouvons une parfaite similitude morphologique (présence d'éléments mono - et multinucléés) sur des coupes de 5 μ d'épaisseur (inclusion dans la paraffine) et sur des coupes de 1 μ et de 300 Å d'épaisseur (inclusion dans l'EPON). De plus, dans la plupart des cellules semblant contenir plusieurs noyaux, on ne rencontre jamais de point de jonction entre les différents fragments nucléaires (fig. 13).

Nous en arrivons à présent au problème crucial concernant la multiplication nucléaire et cellulaire qui transforme la bordure épithéliale cellularisée en une formation que les anciens auteurs ont cru devoir appeler symplasme utérin, voire syncytium.

Un tel type de bordure épithéliale se forme-t-il par mitose ou amitose ? Le phénomène de l'amitose étant rare et contesté dans son mécanisme chez les mammifères (Bucher 1959, 1962), nous avons pensé qu'il était opportun de le reprendre sur la bordure épithéliale utérine de la lapine. Il convenait d'abord de déterminer la période où physiologiquement s'arrêtent les divisions indirectes. Pour ce faire, nous avons

mis en œuvre une substance mito-inhibitrice, la colchicine, que nous avons administrée à nos animaux à raison de 2,5 mg par kilo de poids, huit heures avant le prélèvement. Cette technique avait déjà été utilisée par Bureau (1939) pour étudier l'influence des hormones ovariennes sur le développement de la muqueuse utérine de la lapine. Dustin (1943) entreprit des recherches générales sur diverses espèces animales, pour élucider le mode d'action de cette substance.

Afin de mieux situer le phénomène dans sa durée et dans son étendue, nous avons pratiqué simultanément sur l'animal en expérience, hystérectomie et ovariectomie, ce qui nous a permis de comparer l'effet de la colchicine sur la bordure épithéliale et sur les tuniques des follicules ovariens en voie de croissance.

Quarante-huit heures après l'acceptation du mâle, on observe de nombreuses mitoses bloquées au début de la métaphase, à la fois dans l'épithélium utérin et dans le follicule ovarien. Par contre, au 7e jour de la pseudogrossesse, il y a dans l'ovaire de nombreuses mitoses, alors qu'on n'en trouve plus trace dans l'épithélium utérin qui, dans l'intervalle, s'est considérablement transformé. Ainsi que l'avaient déjà montré Bouin et Ancel (1910), les cellules se sont tassées les unes contre les autres, certaines d'entre elles paraissant contenir plusieurs noyaux. La prolifération des noyaux ne semble donc pas s'être réalisée selon le mode de division mitotique habituel. Cependant, la dentelle endométrale s'est constituée, c'est-à-dire, la surface épithéliale s'est étendue dans des proportions considérables, en découpant profondément le chorion par de nombreuses invaginations glanduliformes. Ces constatations méritent un plus large développement que nous aborderons dans le cadre de la discussion générale de notre travail.

Revenons à présent à l'étude descriptive de l'ultrastructure cellulaire. Sur la photographie n° 13, la coupe intéresse pour une cellule, huit sections de noyau, non reliées entre elles par des jonctions si ténues soient elles, ce qui plaide pour le caractère multinucléé de cet élément. Ce dernier est limité par rapport au voisin par des membranes intercellulaires ondulées à double contour. Il s'agit donc d'un territoire cellulaire parfaitement délimité et ainsi se trouve posé à nouveau le problème de la nomenclature qu'il conviendrait de lui appliquer.

*Pseudogestation - 10e et 12e jours* – Du 8e au 12e jour de la pseudogestation, peu de changements paraissent intervenir dans la morphologie et l'ultrastructure des éléments épithéliaux. La bordure épithéliale se compose toujours d'éléments mono- et multinucléés de morphologie identique à celle observée au stade précédent. Les membranes intercellulaires présentent des ondulations très prononcées.

On note parfois la présence dans la cavité utérine d'un produit qui semble dériver de la lyse cellulaire, dans lequel on peut encore identifier des inclusions diverses parfaitement structurées. La signification morphologique et physiologique de ces débris cellulaires demeure obscure. S'agit-il d'un début d'involution et de liquidation de la struc-

ture pseudo-syncytiale dû à une diminution d'activité fonctionnelle du corps jaune de pseudo-grossesse ? Ce matériel aurait-il été utilisé par l'œuf s'il avait été fécondé et s'il était venu s'implanter sur la paroi utérine ?

*Pseudogestation - 14e jour* – Au 14e jour qui suit l'accouplement, les éléments multinucléés, sont relativement plus nombreux que les cellules mononucléées, dont il reste cependant un assez grand nombre. Le cliché no 14 mérite quelques commentaires. On y dénombre quatorze noyaux pour cinq cellules intéressées par l'image. Il nous paraît donc difficile d'admettre que nous sommes en présence de noyaux polylobés. Cette figure impose l'interprétation de noyaux multiples par élément cellulaire, lequel reste toujours nettement délimité. Cette image va de pair avec celle du 8e jour (fig. 13) que nous avons commentée plus haut, puisqu'elle pose à un stade ultérieur la question de la signification des éléments multinucléés. Là encore, nous réservons à plus tard la discussion du mode de production de ces éléments multinucléés.

D'autres plages contiennent cependant des éléments cellulaires qui, coupés selon leur grand axe, ne comportent qu'un noyau unique, le plus souvent très volumineux. Le protoplasme apparaît en effet extrêmement réduit par rapport à la masse nucléaire.

On n'observe plus que de rares cellules ciliées. Celles-ci ne semblent pas impliquées dans ce processus de multiplication nucléaire généralisé comme l'avait déjà signalé Larsen en 1962. Il convient d'insister sur le fait que nous n'avons jamais observé de cellule multinucléée portant une garniture ciliaire.

*Pseudogestation - 16e jour* – Seize jours après le rapprochement sexuel, l'épithélium utérin manifeste une intense activité qui s'exprime par un épanouissement de l'ultrastructure cytoplasmique. Les mitochondries sont abondantes, l'appareil de Golgi est volumineux, composé de citernes dilatées, l'ergastoplasme largement représenté. On note surtout la présence, dans la plupart des cellules, d'un grand nombre d'inclusions d'un type particulier, de taille très inégale, parfois très volumineuses (4 µ de diamètre) (fig. 15 et 16). De structure homogène, leur aspect varie de l'une à l'autre, certaines d'entre elles contenant des formations feuilletées concentriques (figures « myéliniques »). Il s'agit vraisemblablement de lysosomes et de phagosomes (De Duve 1959, Novikoff 1961, Policard 1964). Leur présence à ce stade correspondant à l'involution du corps jaune, nous suggère l'idée qu'ils interviennent dans la lyse cellulaire. Dans certaines circonstances, ils peuvent être à l'origine de phénomènes d'autophagie cellulaire. De Duve (1959) les qualifie suivant une expression imagée de « valises à suicide » des cellules. Novikoff (1961) se demande si ces vacuoles bourrées d'enzymes ne sont pas soumises à un contrôle hormonal. Il est donc particulièrement intéressant de signaler leur apparition dans la bordure épithéliale, au moment où le corps jaune involuant, celle-ci subit de profonds remaniements. C'est peut-être en étudiant l'évolution fonction-

nelle de ces structures, qu'on découvrira de quelle façon se produit la régression de la bordure épithéliale à la fin de la pseudo-grossesse.

Nous avons été frappé également à ce stade, par l'aspect des capillaires du chorion qui, tout en étant volumineux, présentent une lumière très réduite, du fait de la turgescence des cellules endothéliales.

*Pseudogestation - 18e jour* – Au 18e jour, l'involution des structures édifiées tout au long de la pseudogestation se précipite. On est surtout frappé par la réapparition « explosive » des cellules ciliées qui submergent les autres éléments épithéliaux. La plupart des cellules sont à présent mononucléées. On retrouve cependant, par endroits, des éléments multinucléés, au sein de l'épithélium utérin qui a retrouvé son aspect habituel. Ce fait avait déjà été observé par Klein (1934) à la microscopie optique.

A la microscopie électronique, certains éléments présentent des contours nucléaires imprécis par effacement de la membrane et le protoplasme apparaît dissocié. Les conditions de fixation en microscopie sont telles que nous ne pouvons dire jusqu'à présent si les images observées correspondent véritablement à une lyse cellulaire ou à des artéfacts engendrés par le traumatisme subi par les fragments au moment du prélèvement. Le mécanisme intime du remaniement et de la cellularisation reste obscur.

*Aspect de la muqueuse après ovariectomie* – A titre de témoin, nous avons étudié l'aspect de la bordure épithéliale utérine après castration. L'épithélium conserve la structure que l'on observe habituellement en dehors de toute influence lutéinique. Les cellules ciliées sont toujours présentes; quant à l'autre type cellulaire, son ultrastructure extrêmement pauvre évoque sa mise au repos (fig. 10).

Nous avons noté une polarité très nette des mitochondries vers la base de la cellule. La dualité cellulaire apparaît également à travers les noyaux qui sont très différents. Les uns sont volumineux et arrondis, les autres plus petits, plus denses et échancrés (fig. 10).

Enfin, le chorion se distingue par sa richesse particulière en cellules conjonctives et en fibres collagènes, qui va de pair avec la réduction des liquides extracellulaires.

## DISCUSSION DES RÉSULTATS

Dans les paragraphes qui précèdent, nous nous sommes tenu à la seule description des images fournies, soit par la microscopie optique, soit par la microscopie électronique, en mettant en place les structures dans leur évolution au cours de la pseudo-grossesse. Nous avons essayé, dans la mesure du possible, d'en séparer l'interprétation et la

discussion à laquelle nous avons renvoyé le lecteur à plusieurs reprises. Nous allons à présent reprendre les points que nous avons momentanément délaissés.

## 1) – Problèmes de cytologie concernant l'épithélium utérin en dehors de la pseudogestation.

a) – *Cellules ciliées* – L'origine, la nature, les modifications numériques et morphologiques des cellules ciliées dans les épithéliums soumis à un remaniement périodique comme ceux du tractus génital femelle, constituent un vaste problème cytologique qui intéresse les morphologistes depuis fort longtemps. Horstmann et Stegner (1966) ont récemment publié une copieuse revue générale des recherches entreprises sur ce sujet, portant plus particulièrement sur la bordure épithéliale des trompes utérines. Nous nous y référons à plusieurs reprises au cours de cette discussion. Après avoir pensé que cellules ciliées et cellules sécrétrices mucipares constituent deux types cellulaires distincts (Schridde 1910, Novak et Everett 1928, Guerriero 1931, Papanicolaou, Traut et Marchetti 1948, Fredricsson 1959 a, b, cités d'après Horstmann et Stegner 1966), on estime à présent qu'il n'existe qu'une population cellulaire unique présentant des aspects fonctionnels différents (Schultka 1963, Schultka et Scharf 1963).

Ces derniers auteurs décrivent notamment un processus de fusion de l'appareil ciliaire en produit de sécrétion. Nos propres observations nous conduisent à faire quelques remarques concernant la transformation éventuelle de cellules ciliées en cellules sécrétrices et vice et versa. En faveur de l'unicité plaide le fait que, outre les cils, le pôle apical des cellules ciliées possède des microvillosités analogues à celles que l'on observe à l'extrémité des cellules sécrétrices. De plus, si nous n'avons jamais observé de transformation de l'appareil ciliaire en produit de sécrétion, comme le décrivent Schultka et Scharf, certaines images nous font penser à l'expulsion de celui-ci (fig. 3). Enfin, nous avons constaté occasionnellement la présence d'une structure ciliaire au pôle apical d'un élément manifestement sécréteur. D'après Nilsson (1958), d'autres auteurs qu'il ne cite point auraient fait la même observation tout aussi isolée, qui pour lui, ne peut constituer la preuve d'une transformation de cellules ciliées en cellules sécrétrices, mais représente simplement une curiosité cytologique.

Un certain nombre d'auteurs dont Mihalik (1934) fut le premier en date, déduisent de leurs observations que chaque structure ciliaire prend naissance à l'intérieur d'une vacuole située à l'origine au pôle basal de la cellule. Holund (1946) infirme l'existence de ce processus, pensant qu'il s'agit d'une interprétation erronée de coupes tangentielles. Stegner (1961), sur la base d'observations faites sur des fœtus humains au microscope électronique, pense que la ciliature naît à l'intérieur du cytoplasme d'une manière « dystopique » et qu'elle gagne secondairement la surface.

L'ultrastructure du corpuscule basal demeure également matière à discussion. Fredricsson et Bjorkman (1962), contrairement aux descriptions antérieures de Fawcett et Porter (1954), décrivent dans la bordure épithéliale de la trompe utérine humaine, un prolongement sous le corpuscule basal, présentant une striation périodique de 650-670 Å, qui s'enfonce dans le cytoplasme. Cette « racine ciliaire » décrite dans différentes espèces animales (Fawcett et Porter 1954) et chez l'Homme n'est cependant pas constante puisqu'on ne l'observe, ni chez le rat et la souris (Nilsson 1957, 1958), ni chez le lapin (Borell, Nilsson et Westman 1956, Larsen 1962). Nous n'avons nous-même jamais observé de tel prolongement sous le corpuscule basal.

b) – *Cellules sécrétrices* – Les cellules sécrétrices soulèvent pour leur part, un certain nombre de problèmes qui ne sont pas totalement résolus.

Fainstatt (1963) estime que les microvillosités doivent jouer un rôle dans l'ovoimplantation.

Les colorations histochimiques pratiquées par différents auteurs, en particulier la periodic acid Schiff reaction (Fredricsson 1959 a, b, Larsen 1962), ont mis en évidence que le produit sécrété est un mucopolysaccharide. Nous avons utilisé la coloration au bleu alcian qui a donné des résultats identiques. Cavités ergastoplasmiques et mitochondries ne présentent jamais de rapport étroit. Cet épithélium n'est vraisemblablement pas le siège d'une synthèse protéique active.

L'excrétion cellulaire a été assez bien définie. Elle est généralement du type macroapocrine, selon la classification établie par Kurosomi (1961) au microscope électronique, bien que l'on puisse parfois observer une solution de continuité de la membrane cellulaire apicale au niveau des vacuoles de sécrétion.

Par contre, le rôle joué par le produit de sécrétion est encore hypothétique. Böving (1960, 1961), étudiant les mécanismes physiologiques de l'ovoimplantation, se montre très réticent quant au rôle joué par les sécrétions utérines au cours de l'implantation de l'œuf. Il estime que la dentelle endométrale « constitue un accordéon biologique qui permet à l'endomètre de s'étendre rapidement lorsque le blastocyste se développe et de maintenir une concentration constante en capillaires à la surface de l'épithélium jouxtant le blastocyste ». Il est difficile d'attribuer à l'endomètre ce seul rôle mécanique au cours de l'ovoimplantation si l'on se réfère à la notion de compétence du milieu utérin mise en évidence par divers auteurs et développée par Mayer (1960). Pour Cartier, Moricard F. et Moricard R. (1960) qui ont effectué des recherches conjointement en microscopie optique et électronique sur l'endomètre humain au cours du cycle ovarien, « l'activité sécrétoire de l'épithélium est un phénomène préalable et probablement nécessaire à la nidation de l'œuf ». Nos propres observations ne nous permettent pas de dire si le produit de sécrétion intervient dans la nutrition de l'œuf en période de pré-implantation. Au moment où l'œuf s'implante,

tout aspect de sécrétion a disparu au niveau de l'épithélium de surface; mais dans la profondeur des invaginations glanduliformes, ce dernier conserve la structure qu'on lui a décrite en phase œstrale, puis au début de la pseudogestation. Cette différence de structure en surface et en profondeur qui avait déjà été relevée par Bouin et Ancel (1910), puis par Klein (1934) apparaît davantage en microscopie optique sur des coupes totales de corne utérine qui permettent de réaliser des observations topographiques plus précises.

## 2) – Problèmes posés par le remaniement de la bordure épithéliale utérine au cours de la pseudogestation.

Au cours du développement de la pseudogestation, la muqueuse utérine subit d'importantes transformations que nous allons à présent commenter.

En ce qui concerne le chorion, nous n'avons porté notre attention que sur les modifications des capillaires. L'importance du problème de la vascularisation, reconnue depuis fort longtemps par les auteurs classiques, a fait récemment l'objet d'investigations par Tsutsumi et Hafez (1966) au moyen de moulages et de colorants. Ils montrent que les capillaires s'allongent et s'élargissent considérablement, le pourcentage de cet accroissement atteignant un minimum de 70 à 80% du 9e au 11e jour de la pseudogestation. Nos propres images de capillaires, à divers stades de la pseudogestation sont en concordance parfaite avec les observations de ces auteurs.

Au niveau de la bordure épithéliale, nous observons une importante diminution du nombre des cellules ciliées, comme le signale également Larsen (1962). N'ayant pas fait de mesures précises, il nous est impossible de chiffrer cette diminution. Nous les avons retrouvées jour après jour, mais elles deviennent de plus en plus difficiles à localiser sur les champs microscopiques, à partir du 5e jour de la pseudogestation. Puis on constate une réapparition explosive de ces cellules au 18e jour.

Par ailleurs, tout aspect de sécrétion disparaît dès le 3e jour et les cellules qui antérieurement en étaient le siège deviennent des éléments apparemment multinucléés. Bien que cette spectaculaire transformation intéresse la majeure partie de l'épithélium qui revêt les bourrelets de la muqueuse, certains éléments cependant demeurent mononucléés. S'agit-il véritablement de cellules individualisées et sont-elles multinucléées ? Larsen (1962) paraît répondre affirmativement à cette question puisqu'il parle constamment de « cellules multinucléées ». Nous serions enclin à admettre la même interprétation, sans pouvoir en apporter la preuve formelle. (voir plus haut).

Revenons aux images fournies par la microscopie électronique que nous avons décrites précédemment et les problèmes qu'elles soulèvent. Nous avons conclu que, selon toute vraisemblance, il s'agissait, non pas de noyaux uniques profondément incisés, mais de noyaux multiples. On

est ainsi amené au problème essentiel : quel est le mécanisme de production de ces noyaux multiples à partir d'éléments qui antérieurement s'étaient reproduits par division indirecte ?

Silverman et Shorter (1963), étudiant sur des rats la morphogenèse d'éléments d'origine conjonctive au moyen de radioisotopes, émettent quatre hypothèses : mitose nucléaire, amitose nucléaire, fusion d'éléments cellulaires voisins, endomitose. D'après les résultats obtenus, la fusion de cellules voisines leur paraît l'hypothèse la plus vraisemblable, sans toutefois exclure l'existence d'amitoses nucléaires.

Ces différents modes de multiplication nucléaire et cellulaire et l'importance qu'on peut leur attribuer chez les mammifères ont été discutés récemment par divers auteurs. Bucher (1959, 1962) a réalisé une analyse approfondie des observations de phénomènes amitotiques publiées jusqu'alors, sans mentionner toutefois la muqueuse utérine de la lapine. L'auteur estime que l'amitose est un mécanisme de division tout à fait exceptionnel. Racadot (1964) montre que, dans certains cas, des processus tels qu'amitose et endomitose peuvent survenir dans les tissus glandulaires. Dubreuil et Canivenc (1967) admettent l'existence de divisions directes dans certaines catégories de cellules qui peuvent être, soit des cellules usées ou vieillies en fin de lignée, soit des cellules jeunes en multiplication rapide.

Les résultats de notre propre expérimentation avec la colchicine que nous avons exposés plus haut, nous permettent d'écarter le processus mitotique comme mécanisme de production d'éléments multinucléés dans l'endomètre de la lapine. Restent les trois autres modes qui demandent à être élucidés pour un épithélium qui ultérieurement sera à nouveau cloisonné.

Peut-on encore parler de « symplasme multinucléé » (Bouin et Ancel 1910, Des Cilleuls 1914, Klein 1933, 1934) ? Si la transformation syncytiale de l'épithélium utérin de la lapine en période lutéinique était communément admise, la microscopie optique permettait cependant de discerner une sorte de découpage du revêtement muqueux : « au 14$^{e}$ jour de la pseudogrossesse, la bordure épithéliale est constituée par un syncytium; les noyaux issus d'amitoses sont disposés en grappes longitudinales autour desquelles paraissent s'individualiser des territoires protoplasmiques » (Klein 1934). La microscopie électronique démontre par des images claires que les territoires multinucléés sont cloisonnés et que les membranes intercellulaires demeurent en place (fig. 13 et 14). On peut supposer à juste titre que cette transformation d'un épithélium répondant aux normes classiques en un épithélium composé d'éléments comportant de multiples noyaux constitue un stade intermédiaire préparant l'apparition d'un syncytium véritable. Cette transformation a été observée par Larsen (1962) au niveau des insertions ovulaires au cours de la gestation, transformation qui là encore, d'après Böving (1966) se limiterait aux bourrelets de la muqueuse, exception faite de l'épithélium qui tapisse les invaginations glanduliformes. Les travaux de Chang (1950), cités par Adams (1955) démontrent la nécessité d'un synchro-

nisme entre le développement de l'œuf et l'épithélium utérin à un stade défini du corps jaune, d'où ressort la signification physiologique des territoires d'éléments multinucléés.

Le problème du renouvellement de la bordure épithéliale au moment où le corps jaune involuant, celle-ci retrouve son aspect habituel, est ouvert depuis bientôt soixante ans (Bouin et Ancel 1910, Des Cilleuls 1914). Pour ces auteurs, desquamation partielle, dégénérescence, nécrobiose, phagocytose, recloisonnement d'éléments multinucléés, participeraient à cette transformation sans que l'on puisse dégager de mécanisme directeur. La microscopie électronique devrait, semble-t-il, apporter un peu plus de clarté. Nous n'avons pas travaillé suffisamment longtemps sur ce point, aussi ne ferons-nous que quelques remarques.

Un grand nombre d'inclusions très hétérogènes apparaissent dans les éléments cellulaires au 16e jour de la pseudogestation. Ces inclusions peuvent être assimilées à des lysosomes. Quelques heures plus tard, nous observons des territoires cellulaires altérés, voisinant avec des éléments mononucléés intacts. Jusqu'à présent, nous n'avons jamais trouvé de polynucléaires ou de macrophages à l'intérieur du revêtement épithélial. Il est vraisemblable que, contrairement au phénomène survenant lors de la menstruation chez la Femme, où la réépithélialisation succède à l'élimination des structures édifiées en phase lutéinique, chez la lapine les processus destructeurs et régénérateurs progressent parallèlement; il n'y a pas de « crise », les structures se relaient.

Deux problèmes majeurs concernant l'épithélium de l'endomètre de la lapine restent ouverts :

En ce qui concerne la cinétique des noyaux, rappelons que la bordure épithéliale est constituée d'éléments multinucléés, à partir d'un stade tout à fait défini, synchronisé avec le développement de l'œuf, en vue de l'insertion de ce dernier. La transformation de cet épithélium cellularisé en nappes d'éléments multinucléés, puis son retour à l'état d'épithélium cloisonné, posent le problème de la répartition du matériel chromosomial par territoire protoplasmique. Tous ces processus sont déterminés par les sécrétions ovariennes, et leur étude ultérieure avec l'établissement d'équilibres hormonaux divers, devrait contribuer à la connaissance de l'histophysiologie des structures épithéliales hormonodépendantes.

En ce qui concerne l'activité sécrétoire de cet épithélium, révélée de façon particulièrement nette par la microscopie électronique, la signification physiologique des produits élaborés demanderait à être élucidée. Les relations utéro-ovariennes, c'est-à-dire le contrôle exercé par l'utérus sur l'activité cyclique de l'ovaire et plus particulièrement sur l'activité du corps jaune, constitue un problème souvent remis en question, qui n'est pas encore définitivement résolu chez la lapine. Si on arrivait à mettre en évidence que, même en dehors de la grossesse, l'utérus agit sur l'ovaire, il faudrait reconsidérer le rôle qui reviendrait à l'endomètre et plus particulièrement à l'épithélium utérin (sur ce sujet, consulter Bland et Donovan 1966 et Physiologie de la reproduc-

tion chez les mammifères, Colloque international du C.N.R.S., PARIS 1967).

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remierciements au Docteur Frank, chef du Laboratoire de Recherches de l'Institut Dentaire qui nous a prodigué ses conseils et son aide tout au long de ce travail. Nous remercions également Monsieur F. Wolff, technicien du Service de Microscopie Electronique de la Faculté de Médecine pour son initiation technique et sa collaboration.

Enfin, notre reconnaissance va au personnel de l'Institut de Biologie Médicale.

## CONCLUSIONS

Les épithéliums des muqueuses du tractus génital femelle, récepteurs des hormones ovariennes, constituent un objet de choix pour l'étude de problèmes de cytologie générale, dont certains n'ont pas encore reçu de solution satisfaisante, en dépit du nombre de travaux dont ils ont fait l'objet.

La bordure épithéliale de la muqueuse utérine de la lapine présente une évolution morphologique, décrite dès le début du siècle par Bouin et Ancel qui en ont précisé le déterminisme hormonal. Sous l'influence du corps jaune se succèdent des images, dont la constitution de grappes nucléaires transitoires est un caractère particulièrement frappant.

Nous avons entrepris l'étude de cet épithélium au microscope électronique dans le but de confronter les aspects ultrastructuraux avec ceux désormais classiques de la microscopie optique.

En phase folliculaire, l'épithélium cylindrique est constitué de deux catégories de cellules, les unes ciliées, les autres sécrétrices. Les premières sont pourvues d'une garniture ciliaire répondant aux caractéristiques générales, actuellement décrites dans divers épithéliums.

Les cellules sécrétrices possèdent tous les attributs morphologiques des cellules glandulaires et élaborent un mucopolysaccharide qu'elles déversent dans la lumière de la cavité utérine, selon un processus d'excrétion macroapocrine.

En phase lutéinique, au cours de la pseudogestation, l'épithélium utérin subit de profonds remaniements. Le revêtement épithélial des bourrelets endométraux prolifère et les cellules se tassent les unes contre les autres. Les images de l'activité sécrétoire disparaissent et les éléments cellulaires, de grande taille, contiennent un nombre variable de noyaux. La microscopie électronique révèle avec une netteté particulière la persistance de membranes cellulaires.

Aux premiers stades de la pseudogrossesse, la multiplication cellulaire procède des divisions indirectes. L'emploi d'une substance mitoinhibitrice a permis de montrer que les mitoses diminuent à partir du 4e jour pour disparaître complètement au 7e jour. L'apparition d'élé-

ments multinucléés suscite le problème du mode de division donnant naissance à des grappes nucléaires. Les images fournies par la microscopie électronique ne permettent pas de trancher entre les différentes hypothèses soulevées. Les cellules ciliées diminuent considérablement, elles ne semblent pas être impliquées dans cette prolifération nucléaire : nous n'avons jamais observé d'éléments multinucléés portant une garniture ciliaire.

Ce revêtement épithélial multinucléé demeure en place jusqu'au 16e jour de la pseudogestation, puis montre des signes de dégénérescence. On observe un brusque accroissement des lysosomes à l'intérieur des éléments cellulaires, suivi de l'apparition de plages de lyse. Les éléments multinucléés disparaissent progressivement et l'épithélium reprend en quelques jours un aspect régulier et uniforme.

Au cours de la pseudogestation, le chorion n'est l'objet d'aucune transformation spontanée majeure décelable au microscope électronique.

La microscopie électronique permet d'apporter des images établissant avec plus de précision que la microscopie optique, dans une espèce de laboratoire, les structures maternelles qui participeront à l'implantation de l'œuf. Les processus fondamentaux de la cinétique des noyaux de l'épithélium utérin n'ont pu être éclaircis; il s'agit cependant d'un problème de biologie générale, concernant la répartition de l'assortiment chromosomial, problème d'autant plus important que ces divisions inhabituelles ont lieu dans un organe hormono-dépendant, sous le contrôle des hormones ovariennes.

VU

Strasbourg, le 6 juillet 1967

LE PRÉSIDENT DE THÈSE

signé :

M. KLEIN

VU

Strasbourg, le 6 juillet 1967

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

signé :

J. CLAVERT

N° 3706

Vu et permis d'imprimer

Strasbourg, le 8 juillet 1967

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE
PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ

signé :

M. BAYEN

## BIBLIOGRAPHIE


ADAMS C. E. - The influence of maternal environment on preimplantation stages of pregnancy in the rabbit, in *Preimplantation stages of pregnancy*, Churchill, Londres, 1965, 345 - 377.

BALBIANI F. G. et HENNEGUY L. F. - Sur la signification physiologique de la division directe. *C. R. Acad. Sc.*, 1896, *123*, N° 4, 269 - 270.

BLAND K. P. et DONOVAN B. T. - The uterus and the control of ovarian function, in MC LAREN, *Advances in reproductive physiology*, 1966, 179 - 214.

BORELL N., NILSSON O. und WESTMAN A. - Untersuchungen über die Schlagfrequenz der Cilien in der Tuba uterina des Kaninchens. *Verh. Anat. Ges.*, 1956, *103*, 89 - 91.

BORELL N., NILSSON O. and WESTMAN A. - The cyclical changes occuring in the epithelium lining the endometrial glands. An electron microscopical study in the human being. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1959, *38*, 364 - 377.

BORELL N., NILSSON O., WERSALL J. and WESTMAN A. - Electron microscope studies of the epithelium of the rabbit fallopian tube under hormonal influences. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 1956, *35*, 35 - 41.

BOUIN P. - Eléments d'histologie, II, p. 534 et suivantes, un vol. in-4°, 580 p., Alcan, Paris, 1932.

BOUIN P. et ANCEL P. - Recherches sur les fonctions du corps jaune gestatif. 1. Sur le déterminisme de la préparation de l'utérus à la fixation de l'œuf. *J. Physiol. Pathol. Génér.*, 1910, *12*, 1 - 16.

BÖVING B. G. - The embryo in relation to its environment. Carnegie Institution of Washington, *Year Book, 61, Contrib. Embryol.*, 1962, 419.

BÖVING B. G. - Das Eindringen des Trophoblasten in das Uterus Epithel. *Klin. Wschr.*, 1964, *42*, 467 - 475.

BÖVING B. G. - Some mechanical aspects of trophoblast penetration of the uterine epithelium in the rabbit. In *Egg Implantation, Ciba Foundation Study Group N° 23*, Churchill, Londres, 1966, 72 - 93.

BUCHER O. - Die Amitose der tierischen und menschlichen Zelle, in L. V. HEILBRUNN und F. WEBER. *Protoplasmatologia*, Handbuch der Protoplasmaforschung, Springer, Berlin, VI, E I, 1959, 1 - 159.

BUCHER O. - Plusieurs communications au IVe Symposium Histologicum Internationale, Lausanne, 1961, résumées dans *Acta Anat.*, 1962, *48*, 168 - 187.

BUREAU V. - Action de l'œstrone et de la progestérone sur la corne utérine de la lapine étudiée par la méthode à la colchicine. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, *130*, 933 - 936.

CARTIER R., MORICARD F. et MORICARD R. - De l'activité sécrétoire de l'épithélium cylindrique utérin et d'un œdème du chorion cytogène précédant la nidation de l'œuf (microscopie photonique et électronique), in *Les fonctions de nidation utérine et leurs troubles*, Masson & Cie, Paris, 1960, 215 - 239.

Caulfield J. B. - Effects of varying the vehicle for OsO4 in tissue fixation. *J. biophys. biochem. Cytol.*, 1957, *3*, 827 - 830.

Corner G. W. - Physiology of corpus luteum. 1. The effect of very early ablation of corpus luteum upon embryos and uterus. *Amer. J. Physiol.*, 1928, *86*, 74.

Corner G. W. and Allen W. - Physiology of corpus luteum. 2. Production of a special uterine reaction progestational proliferation by extracts of corpus luteum. *Amer. J. Physiol.*. 1929, *88*, 326.

Courrier R. - *Endocrinologie de la gestation*, un vol. in-8°, Masson, Paris, 1945, 399 p.

Deanesly R. - The endocrinology of pregnancy and foetal life, in Marshall's *Physiology of Reproduction*, 3rd. ed., 1966, *3*, 891 - 1663.

De Duve C. - Lysosomes, a new group of cytoplasmic particles, in *Subcellular particles*, The Ronald Press, New York, T. Hayashi, ed., 1959.

De Duve C. - General properties of lysosomes, in *Lysosomes*, Ciba Foundation Symposium, Churchill, Londres, 1963.

De Duve C. - Structure and functions of lysosomes, in *Funktionelle und morphologische Organisation der Zelle*, Springer Verlag, Berlin, 1962, 209 - 218.

De Robertis E., Nowinski W. W. et Saez F. A. - *Cell Biology*, un vol., W. B. Saunders Company, Philadelphie et Londres, 1965.

Des Cilleuls J. - Recherches sur la signification physiologique de l'amitose. *Arch. Anat. Microsc.*, 1914, *16*, 132.

Dubreuil G. et Canivenc R. - *Manuel théorique et pratique d'histologie*. 2 vol. in-4°, t. I, Vigot, Paris, 1967, 124 - 127.

Dustin P., jr. - Les facteurs de la mito-inhibition des cellules animales. In A. J. Thomas, *Les facteurs de la croissance cellulaire, activation et inhibition*, 1 vol in-8°, Masson, Paris, 1956, 189 - 240.

Enders A. C., Enders R. K. and Schafke S. - An electron microscope study of the gland cells of the mink endometrium. *J. Cell Biol.*, 1964, *18*, 405 - 418.

Fainstatt T. and Chapman G. B. - Microvilli of endometrial epithelium in relation to ovoimplantation. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1965, *91*, 852 - 861.

Farquhar M. G. and Palade G. E. - Junctional complexes in various epithelia. *J. Cell Biol.*, 1963, *17*, 375 - 412.

Fawcett D. W. - *An atlas of fine structure*. W. B. Saunders Company, Philadelphie et Londres, 1966.

Fawcett D. W. and Porter K. R. - A study of fine structure of ciliated epithelia. *J. Morph.*, 1954, *94*, 221 - 281.

Gerasimoff. - Über die kernlosen Zellen bei einigen Konjugaten. *Bulletin de la Société Impériale des Naturalistes*, Moscou, 1892 (cité d'après Des Cilleuls).

Greep R. O. - *Histology*, 1 vol. in-8°, 2nd ed., Mc Graw Hill, New York, 1966, 914 p.

Guerriero C. - Ricerche istofisiologiche e citologiche sull' epitelio dell' ovidutto di coniglia. *Boll. Soc. Nat. Napoli*, 1931, *42*, 25 - 128.

Haguenau F. - Rôle de l'ergastoplasme dans la sécrétion. *Biol. méd.*, 1964, *53*, 569 - 592.

HAMMOND J. and MARSHALL F. H. A. - *Reproduction in the rabbit,* 1 vol. in-8°, Oliver et Boyd, Edimbourg, Londres, 1925, 210 p.

HØLUND T. - *Tuba-og uterinslimkindens epithel morfologishe og cytologiske undersogelser.* Kobenhavn : A. Busek, 1946 (cité d'après HORSTMANN et STEGNER).

HORSTMANN E. und STEGNER R. C. - Tube, Vagina und äussere weibliche Genitalorgane, in v. MÖLLENDORFF, *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen,* Springer, Berlin, VII, 4, 1966.

KLEIN M. - La muqueuse utérine de la lapine. Contribution à l'histophysiologie des muqueuses. *Bull. Histol. appl.,* 1933, *10,* 327.

KLEIN M. - Le corps jaune de grossesse. Recherches histologiques et physiologiques. Thèse pour le Doctorat en Médecine, Strasbourg, et *Arch. Anat. Histol. Embryol.,* 1934, *18,* 1 - 143.

KLEIN M. et MAYER G. - Reproduction, chap. VI, in Ch. KAYSER, *Physiologie,* 3, les grandes fonctions, 1963, 688 - 964.

KUROSOMI K. - Electron microscopic analysis of secretion mechanism. *Inter. Rev. Cytol.,* 1961, *11,* 1.

LARSEN J. F. - Electron microscopy of the uterine epithelium in the rabbit. *J. Cell Biol.,* 1962, *14,* 49 - 64.

LOEB L. - The production of deciduomata and the relations between ovaries and the formation of the decidua. *J. Amer. Med. Assoc.,* 1908, *50,* 1897.

MC PHAIL M. K. - The assay of progestin. *J. Physiol.,* 1934, *83,* 145.

MARSHALL F. H. A. - *Physiology of Reproduction,* 3e éd., ouvrage publié sous la direction de A. S. PARKES, Longmans ed., Londres, 1966, *3,* 1168 p.

MIHALIK P. V. - Die Bildung des Flimmerapparates im Eileiterepithel. *Anat. Anz.,* 1934 (a), *79,* 259 - 268.

MIHALIK P. V. - Die Bildung des Flimmerapparates im Eileiterepithel des Menschen. *Z. mikr. anat. Forsch.,* 1934 (b), *36,* 459 - 463.

MORICARD R. et MORICARD F. - Modifications ultrastructurales provoquées par l'équilibre œstrogène progestérone dans l'endomètre humain (microscopie électronique et radioisotopes), in *L'insuffisance lutéale,* rapports de la VIIe réunion des endocrinologistes de langue française, Masson, Paris, 1963, 107 - 158.

NILSSON O. - Observations on a type of cilia in the rat oviduct. *J. Ultrastruct. Res.,* 1957, *1,* 170 - 177.

NILSSON O. - Electron microscopy of the fallopian tube epithelium of the rabbit in oestrus. *Exp. Cell Res.,* 1958, *14,* 341 - 354.

NOVAK E. and EVERETT H. S. - Cyclical and other variations in the tubal epithelium. *Amer. J. Obstet. Gynec.,* 1928, *14,* 499 - 530.

NOVIKOFF A. B. - Lysosomes and related particles, in *The Cell,* vol. 2, Academic Press, New York, Brachet J. et Mirsky A. E. ed., 423.

PALAY S. L. - The morphology of secretion, in *Frontiers in Cytology,* Yale University Press, New Haven, 1958, 305 - 336.

PAPANICOLAOU G. N., TRAUT H. F. and MARCHETTI A. A. - The epithelia of woman's reproductive organs, Commonwealth Found, New York, 1948.

PARKES A. S. and DEANESLY R. - The ovarian hormones, in MARSHALL's *Physiology of Reproduction,* 1966, 3rd ed., *3,* 570 - 828.

Pfeffer. - Über die Erzeugung und die physiologische Bedeutung der Amitose. *Ber. d. Math. Phys. Cl. d. k. Sächs Ges. d. Wiss.* zu Leipzig, 1899 (cité d'après Des Cilleuls).

Policard A. - *Cellules vivantes et populations cellulaires.* Masson, Paris, 1964.

Policard A. et Baud C. A. - *Les structures inframicroscopiques normales et pathologiques des cellules et des tissus.* Masson, Paris, 1958.

Racadot J. - Reproduction des cellules glandulaires dans l'histophysiologie des phénomènes sécrétoires. *Biol. méd.*, 1964, *53*, 700 - 727.

Rhodin J. A. G. - *An atlas of ultrastructure*, 1 vol. in-4°, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Londres, 1963.

Robbins E. and Gonatas M. K. - The ultrastructure of a mammalian cell during the mitotic cycle. *J. Cell Biol.*, 1964, *21*, 429.

Schultka R. - Der Sekretionszyklus der Flimmerzellen der menschlichen Tuba uterina auf Grund cytologischer und cytotopochemischer Untersuchungen. *Acta histochem.* (Jena), 1963, *15*, 285 - 315.

Schultka R. et Scharf J. H. - Sekretionszyklus der Tubenepithelzelle in Abhängigkeit vom ovariellen Zyklus. *Zbl. Gynaek.*, 1963, *85*, 1601 - 1606.

Silverman L. and Shorter R. G. - Histogenesis of multinucleated giant cells. *Lab. Invest.*, 1963, *12*, 985 - 990.

Stegner H. E. - Das Epithel der Tuba uterina des Neugeborenen. Elektronmikroskopische Befunde. *Z. Zellforsch.*, 1961, *55*, 247 - 262.

Stegner H. E. - Elektronmikroskopische Untersuchungen über die Sekretionsmorphologie des menschlichen Tubenepithels. *Arch. Gynaek.*, 1962, *197*, 351 - 363.

Tsutsumi Y. and Hafez E. S. - Endometrial vascularity during pseudopregnancy in the rabbit. *J. Morph.*, 1966, *118*, 43 - 56.

Wilgram G. F., Caulfield J. B. and Madgic E. B. - An electron microscopic study of acantholysis and dyskeratosis in pemphigus foliaceus. With a special note on peculiar intracytoplasmic bodies. *J. invest. Dermatol.*, 1964, *43*, 287 - 299.

Yamada E. - The fine structure of the gall-bladder epithelium of the mouse. *J. biophys. biochem. Cytol.*, 1955, *1*, 445 - 458.

---

Le présent mémoire a fait l'objet de notre thèse de Doctorat en Médecine (Strasbourg, 1967). Depuis la rédaction de ce travail, ont paru un grand nombre d'ouvrages et de publications dans le domaine de la reproduction chez les mammifères, dont nous ne citons que quelques uns.

Courrier R. - La gestation chez les mammifères placentaires, in P. Grassé, *Traité de zoologie*, t. XVI, fasc. VI, 1969, 965 - 998.

Holstein A. F. - Morphologische Studien am Nebenhoden des Menschen, in W. Bargmann und W. Doerr, *Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie.* Heft 20, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1969.

Klein M. et Mayer G. - Reproduction, in Ch. Kayser, *Physiologie*, 2e éd., 1969, *3*, 719 - 1078.

MAYER G. et KLEIN M. - La reproduction, in M. Fontaine, *Physiologie*, Encyclopédie de la Pléïade, éd. Gallimard, 1969, 1338 - 1424.

MEYER J. M. et KLEIN M. - Sur le problème des mitoses et des amitoses dans l'évolution cytologique de l'épithélium utérin chez la lapine. *C. R. Assoc. Anat.*, 52e réunion, Paris-Orsay 2 - 6 avril 1967, 880 - 884.

*Physiologie de la reproduction chez les mammifères. Colloques inter. C.N.R.S.*, nº 168, 1 vol. in-8º, 628 p., éd. du C.N.R.S., Paris, 1967 et *Arch. Anat. Micr. Morph. Exp.*, 56, suppl. au nº 3 - 4.

*Institut de Biologie Médicale - Faculté de Médecine - 67 - Strasbourg (France)*

## SIGNIFICATION DES ABRÉVIATIONS

C : cil
Ca : capillaire
CB : corpuscule basal
D : desmosome
Er : ergastoplasme
G : appareil de Golgi
GR : globule rouge
Li : flaque lipidique
Lu : lumière de la cavité utérine
Ly : lysosome
M : mitochondrie
MB : membrane basale
Mv : microvillosité
N : noyau
Ph : phagosome
RE : réticulum endoplasmique
Se : vacuole de sécrétion

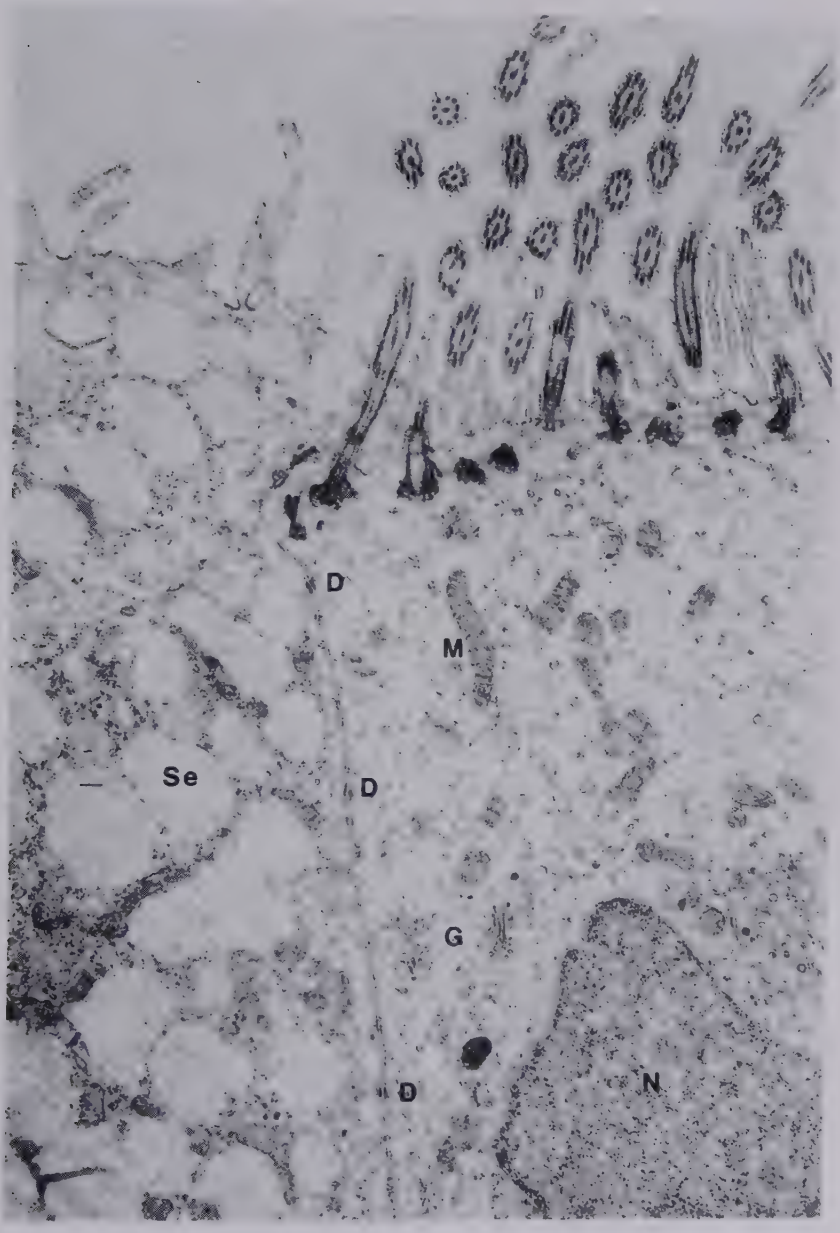


Fig. 1 - Epihélium utérin en phase œstrale. Cellule ciliée et cellule sécrétrice. Gross. 18 600.

Fig. 2 - Cils et microvillosités. L'ultrastructure du corpuscule basal demeure imprécise. Une microvillosité est coiffée d'une arborisation terminale (antennulae microvillares). Gross. 64 750.

Fig. 3 - Les tubules constituant le squelette du cil paraissent se recourber à leur extrémité apicale et se continuer les uns dans les autres. Un corpuscule basal semble être expulsé hors du cytoplasme. Gross. 52 500.

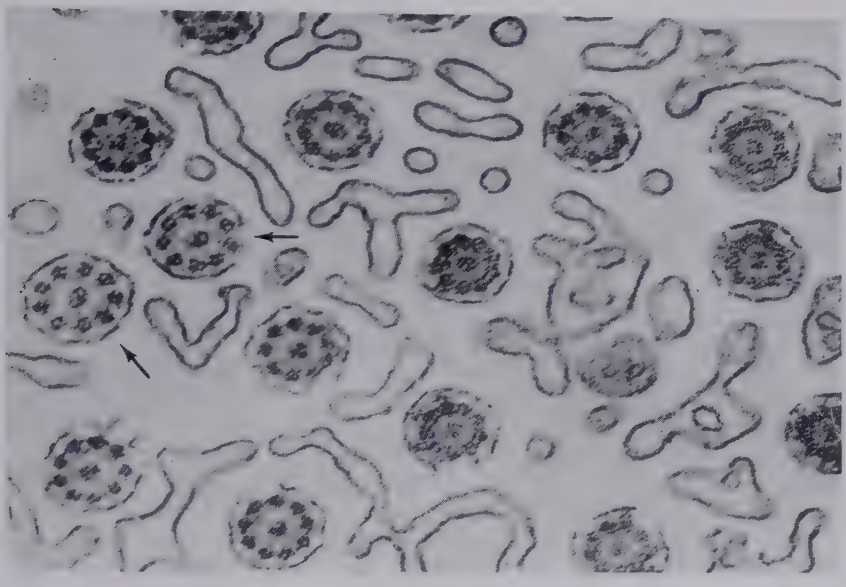

Fig. 4 - Cils et microvillosités coupés transversalement. L'armature ciliaire est constituée par 9 paires de tubules périphériques et une paire centrale. Gross. 52 500.

Fig. 5 - La membrane cellulaire constitue l'ultime barrière entre milieu cellulaire et cavité utérine, tapissant à la fois les cils et les microvillosités. Gross. 74 600.

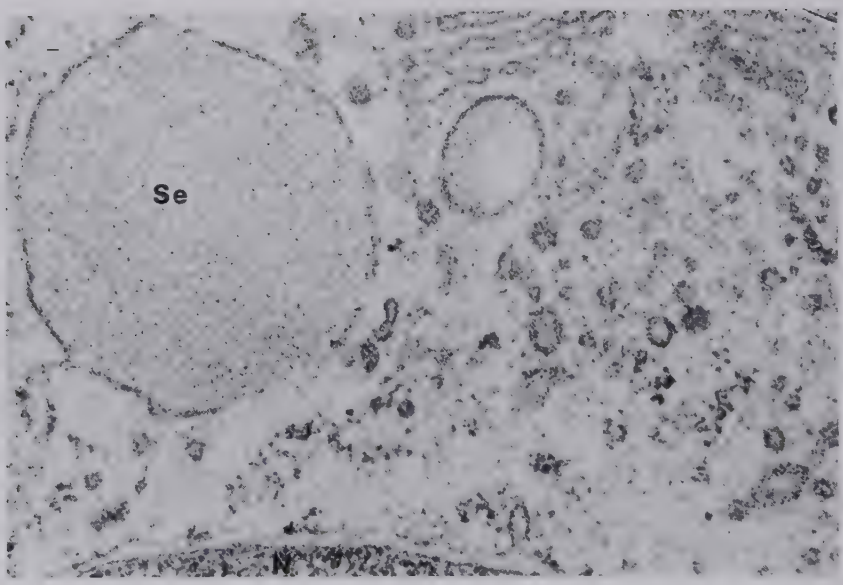


Fig. 6 - Ultrastructure protoplasmique d'une cellule sécrétrice en phase œstrale. Gross. 59 200.

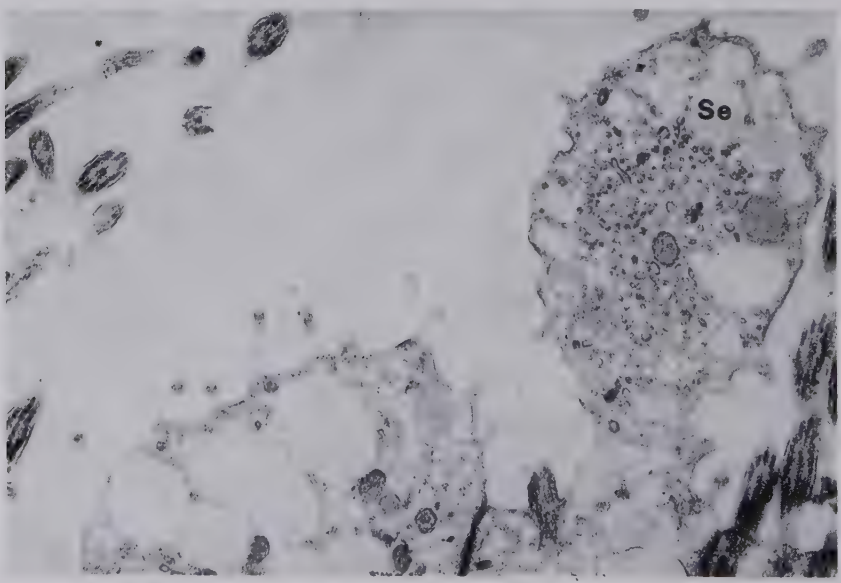


Fig. 7 - Pseudogestation 2e jour. Excrétion cellulaire du type macroapocrine. Le pôle apical d'une cellule fait saillie dans la lumière de la cavité utérine sous forme d'un appendice pédiculé. Gross. 18 900.

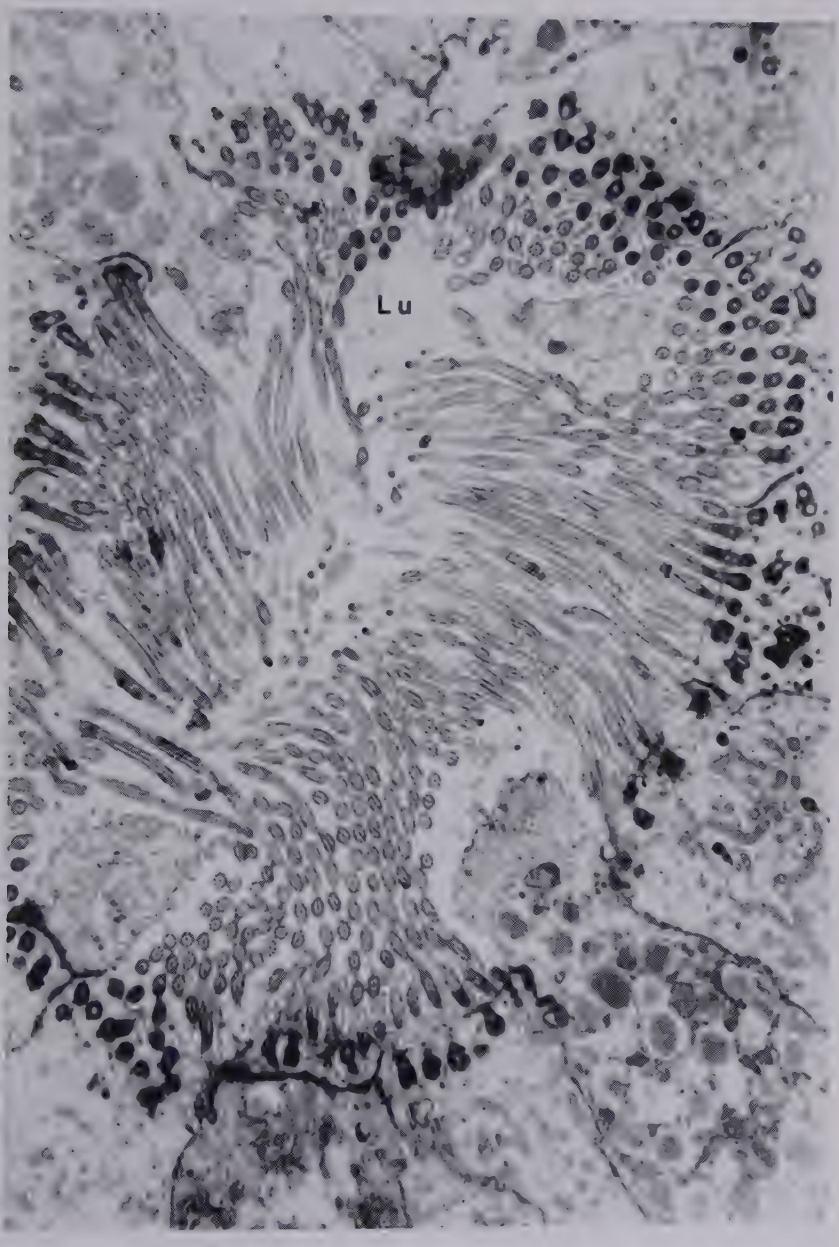


Fig. 8 - Pseudogestation 2e jour. Coupe transversale d'une invagination glanduliforme montrant l'alternance irrégulière des cellules sécrétrices et des cellules ciliées. Gross. 10 800.

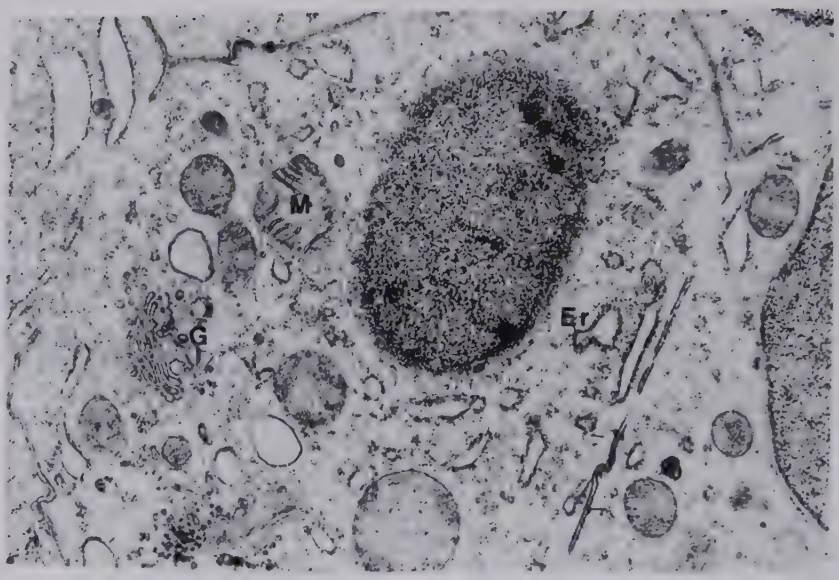


Fig. 9 - Pseudogestation 6e jour. Les cellules épithéliales sont pourvues d'un cytoplasme richement organisé. L'ergastoplasme est bien représenté. Gross. 14 800.

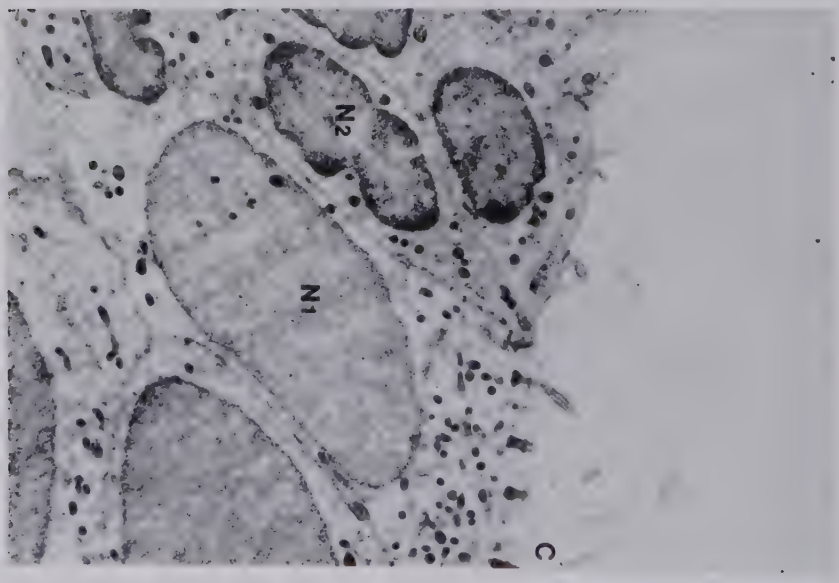


Fig. 10 - Castrat. La dualité cellulaire transparaît dans la morphologie des noyaux. Les cellules ciliées ont un noyau rond et volumineux (N1), les autres, un noyau plus petit et incisé (N2). Gross. 3 850.

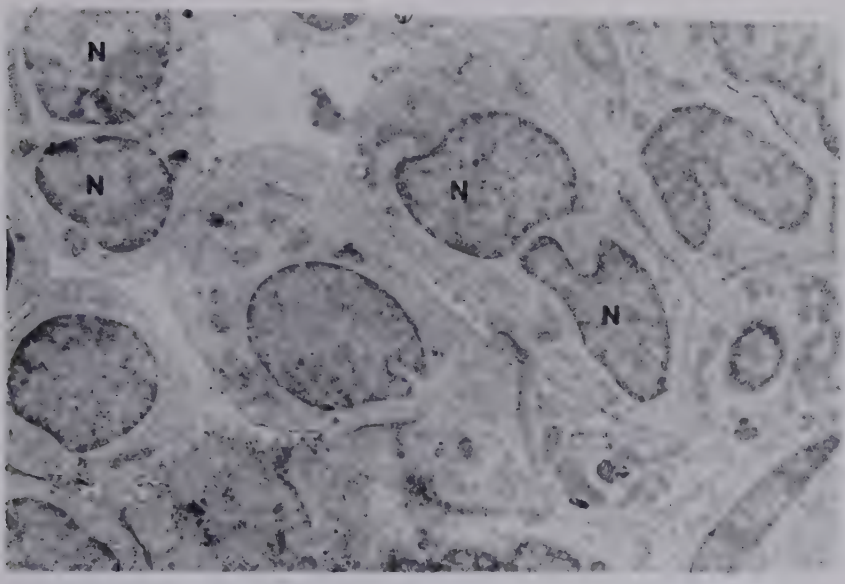


Fig. 11 - Pseudogestation 7e jour. L'épithélium utérin s'épaissit et se transforme. On ne différencie plus cellules sécrétrices et cellules ciliées. Certains éléments semblent contenir deux noyaux. Gross. 4 900.

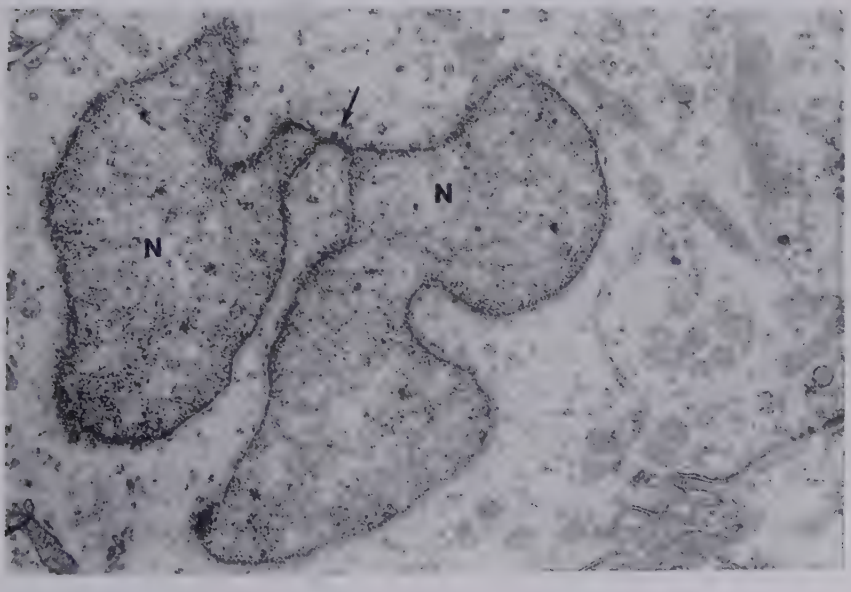


Fig. 12 - Pseudogestation 7e jour. Cellule épithéliale renfermant un noyau dont les lobes sont reliés par un pont constitué par les deux feuillets de la membrane nucléaire juxtaposés. Gross. 15 500.

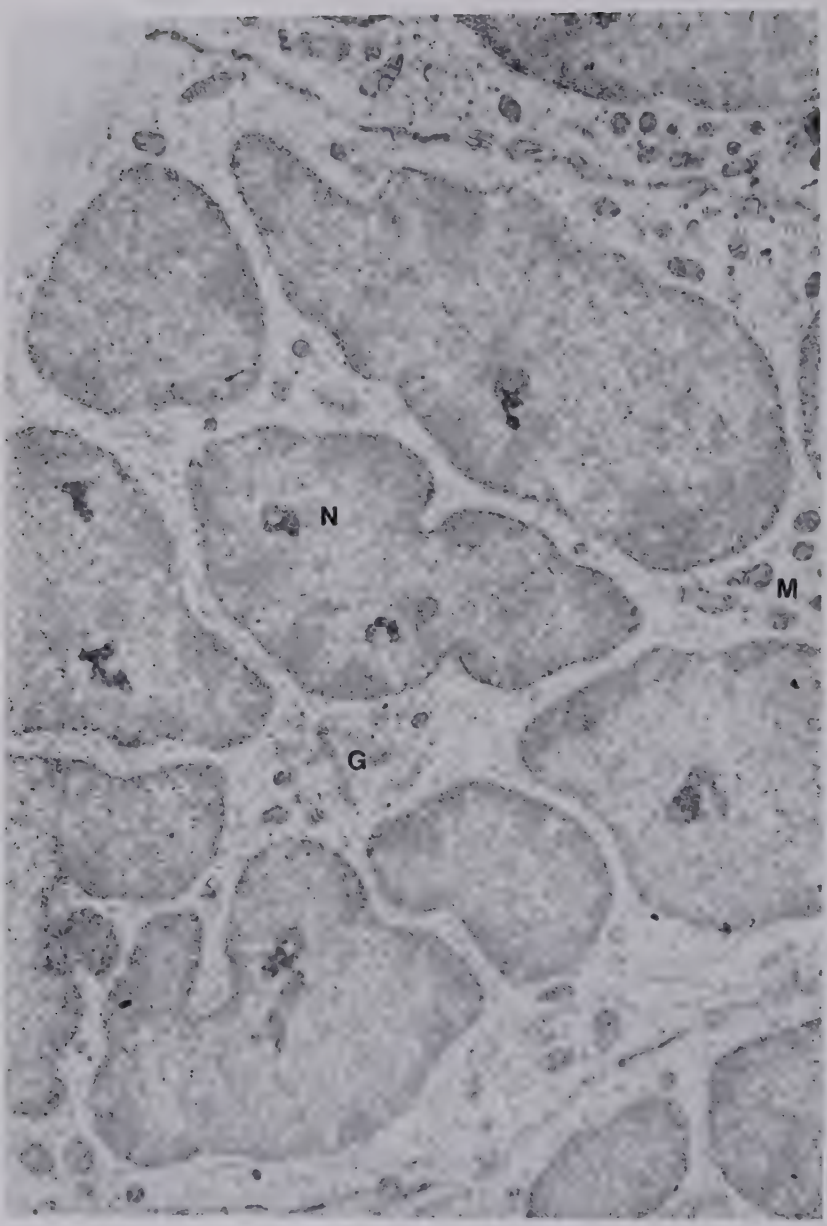


Fig. 13 - Pseudogestation 8e jour. Cellule multinucléée. L'image comporte 9 noyaux parfaitement isolés. Les membranes intercellulaires demeurent nettement visibles. Gross. 10 600.

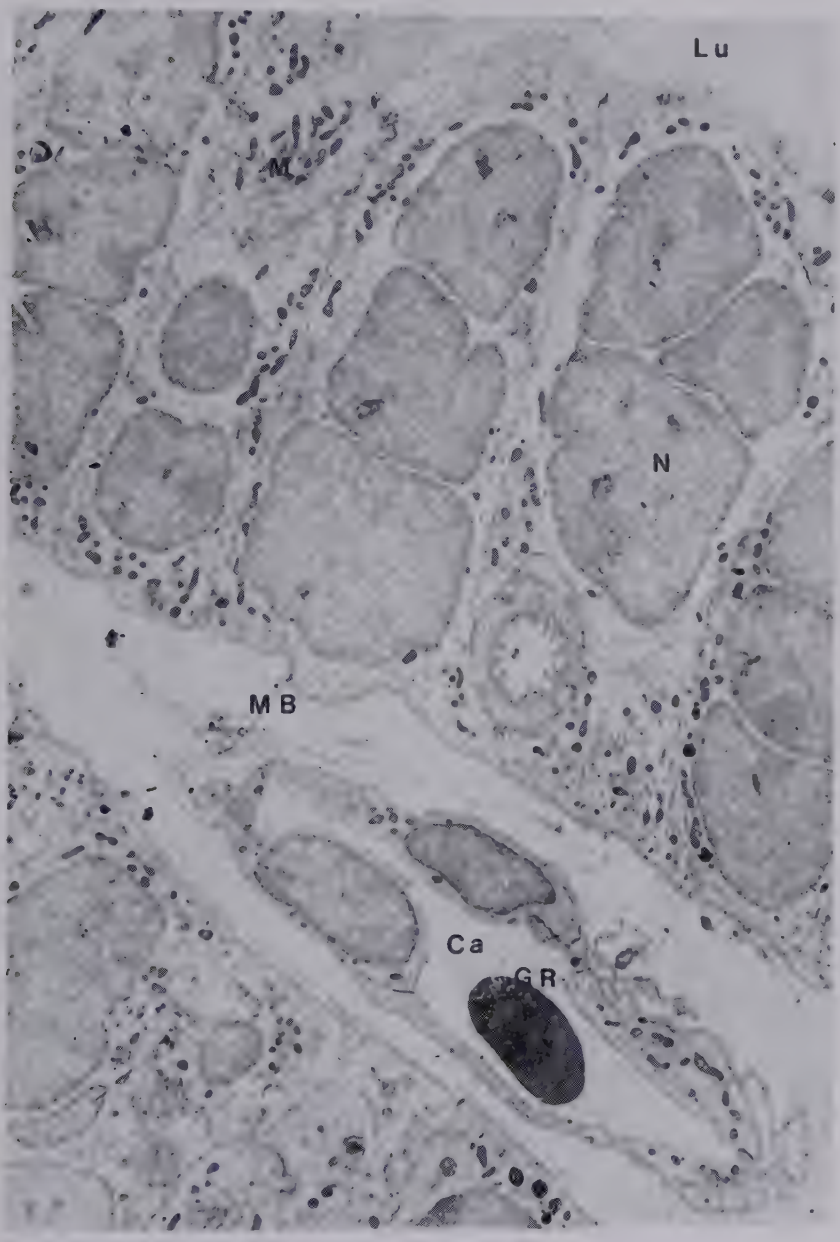


Fig. 14 - Pseudogestation 14e jour. La majeure partie des éléments épithéliaux paraît multinucléée. Gross. 3 400.

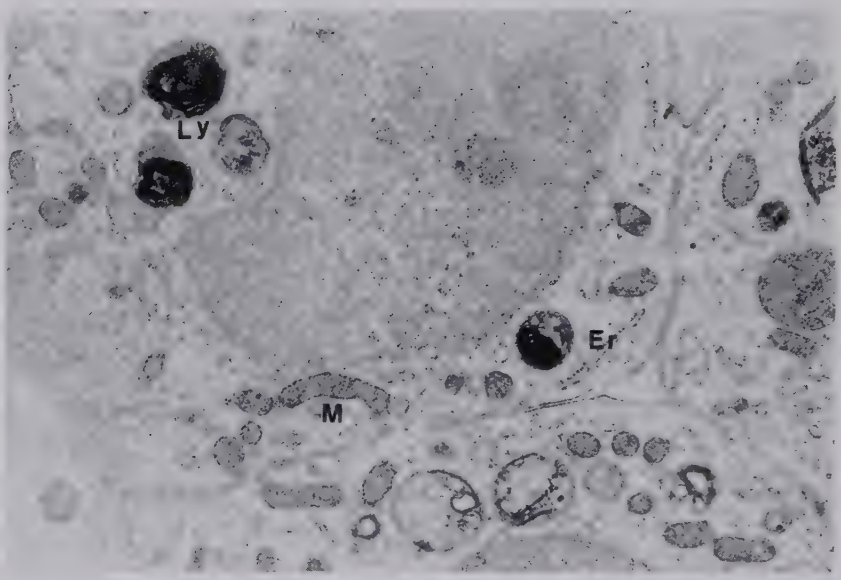


Fig. 15 - Pseudogestation 16e jour. On note à ce stade la présence d'un grand nombre de lysosomes. Gross. 15 200.

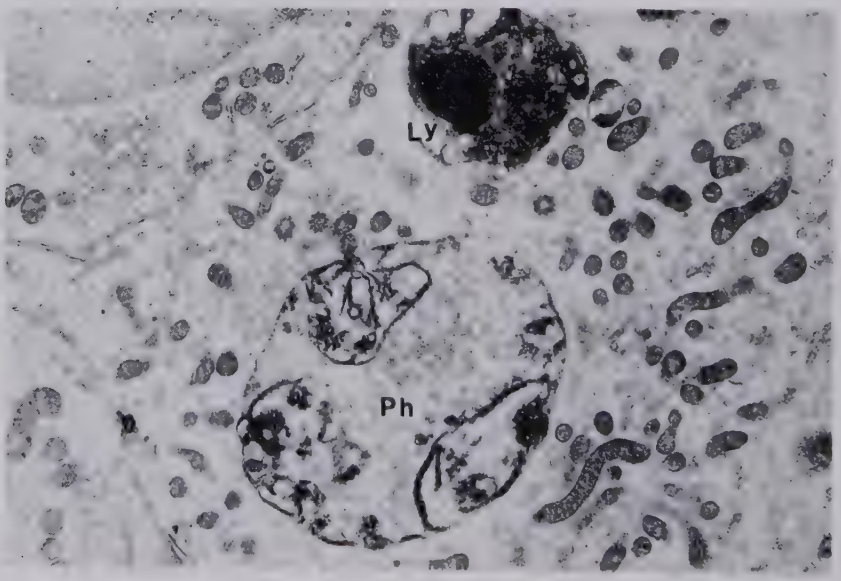


Fig. 16 - Pseudogestation 16e jour. Lysosomes particulièrement volumineux (phagosomes). Le plus gros fait 4 µ de diamètre. Gross. 12 500.

## TABLE DES MATIÈRES


I — INTRODUCTION — POSITION DU PROBLÈME ..... 15

II — APERÇU HISTORIQUE ..... 15

III — RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE GÉNITALE DE LA LAPINE.... 19

IV — ÉTUDE DES DIFFÉRENTS STADES À LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE ..... 20

V — DISCUSSION DES RÉSULTATS ..... 28

1°) Problèmes de cytologie concernant l'épithélium utérin en-dehors de la pseudogestation ..... 29

a) *cellules ciliées* ..... 29

b) *cellules sécrétrices* ..... 30

2°) Problèmes posés par le remaniement de la bordure épithéliale utérine au cours de la pseudogestation ..... 31

VI — CONCLUSIONS ..... 34

VII — BIBLIOGRAPHIE ..... 37

VIII — PLANCHES ET LÉGENDES ..... 42

Dépôt légal 1er trimestre 1970 - Imprimerie N° 2475

Imprimé en France - Alsatia Colmar, 10, rue Bartholdi